



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

Anagrelid
w rozpoznaniach zakwalifikowanych do
kodów ICD-10:
D47 z rozszerzeniami (D47.0, D47.1, D47.2,
D47.3, D47.7, D47.9)

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-20/2014

Warszawa, czerwiec 2014 r.

Zastosowane skróty:

AL – amyloidoza

AML - ostra białaczka mieloblastyczna

ANA - anagrelid

ASA - kwas acetylosalicylowy

FISH - Fluorescencyjna hybrydyzacja In situ (ang. *fluorescent in situ hybridization*)

HU - hydroksymocznik

IMF – trombocytoza nieokreślona

IPSS INT-1/INT-2 - grupa pośredniego ryzyka ½

MCV - średnia objętość komórki

MDS - zespół mielodysplastyczny

MGUS - Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

MM - szpiczak plazmocytowy

MPV - Średnia objętość płytki

NLPZ - Niesteroidowe leki przeciwzapalne

PBSz – Przewlekła białaczka szpikowa

PDW - zakres rozkładu płytek

PMF - Mielofibroza, Pierwotne włóknienie szpiku (ang. *primary myelofibrosis*)

PT – trombocytemia samoistna

PV – czerwienica prawdziwa

WHO ICTRP – World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

WM - makroglobulinemia Waldenstroma

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny [9]-[12]	10
2.1.1. Definicja	10
2.1.2. Epidemiologia	10
2.1.3. Etiologia i czynniki ryzyka	11
2.1.4. Obraz kliniczny	11
2.1.5. Diagnostyka	12
2.1.6. Leczenie	15
2.1.7. Rokowanie	18
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	18
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych	18
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	19
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	19
2.3.1. Interwencja	19
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne [14], [15]	19
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	20
2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.	21
2.3.2. Komparatory	21
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami	21
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	21
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	21
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	21
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	22
2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	22
2.4.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	24
3. Opinie ekspertów	27
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	28
4.1. Rekomendacje kliniczne	28
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	29
5. Finansowanie ze środków publicznych	30
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	30
6. Analiza kliniczna	31
6.1. Metodologia analizy klinicznej	31
6.2. Wyniki analizy klinicznej	33

6.2.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47).....	33
6.2.2. Guzy z histiocyków i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0)	33
6.2.3. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7).....	33
6.2.4. Gammapatia monoklonalna (D47.2)	33
6.2.5. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3).....	33
6.2.6. Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)	33
6.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna.....	34
6.3.1. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7).....	34
6.3.2. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3).....	34
6.4. Bezpieczeństwo	41
6.4.1. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7).....	41
6.4.2. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3).....	42
7. Analiza ekonomiczna	46
7.1. Opublikowane analizy ekonomicznej.....	46
7.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej.....	46
7.2.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47).....	46
7.2.2. Guzy z histiocyków i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0)	46
7.2.3. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7).....	47
7.2.4. Gammapatia monoklonalna (D47.2)	47
7.2.5. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3).....	47
7.2.6. Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7)	48
7.2.7. Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)	48
7.3. Wyniki analizy ekonomicznej	48
7.3.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47); Guzy z histiocyków i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0); Gammapatia monoklonalna (D47.2); Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)	48
7.3.2. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7);.....	48
7.3.2.1. Analiza kosztów-konkwencji	48
7.3.3. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3).....	49
7.3.3.1. Analiza kosztów-konkwencji	49
7.3.3.2. Analiza minimalizacji kosztów.....	51

7.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej	51
8. Analiza wpływu na budżet	52
8.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii.....	52
8.1.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47); Guzy z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0); Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Gammapatia monoklonalna (D47.2); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7); Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)	52
8.1.2. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3).....	52
8.2. Ograniczenia i wnioski.....	53
9. Podsumowanie	53
9.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	53
9.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	53
10. Piśmiennictwo.....	60
11. Aneks.....	62
11.1. Załącznik 1. Wyciąg z obwieszczenia MZ z dnia 23.04.2014	62

1. Podstawowe informacje o wniosku

05-05-2014

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie produktu leczniczego anagrelid w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: D47 (z rozszerzeniami) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Anagrelid:

- Xagrid
- Thromboreductin

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

ICD-10:

D47 – Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych

D47.0 – Guzy z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna

D47.2 – Gammapatia monoklonalna

D47.3 – Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

D47.7 – Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych

D47.9 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Anagrelid (Xagrid):

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire RG24 8EP, Wielka Brytania

Anagrelid (Thromboreductin):

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH, Wintergasse 85/ IB, A-3002 Purkersdorf, Austria

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego anagrelid w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: D47 z rozszerzeniami w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

W korespondencji z dnia 5 maja 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie anagrelidu w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: D47 (Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych) z rozszerzeniami. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

W korespondencji z dnia 15 maja 2014 roku Minister Zdrowia doprecyzował zlecenie poprzez wskazanie rozszerzeń kodu ICD-10: D47 objętych zleceniem (D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9) oraz prośbą o wydanie rekomendacji odrębnie dla każdego rozszerzenia kodu D47.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego anagrelid oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu (do dnia zakończenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi).

Analiza problemu decyzyjnego wykazała niespójność odnoszącą się do klasyfikacji ICD-10 dla kodu z grupy D47. Zastrzeżenia Agencji odnoszą się do różnic pomiędzy najbardziej aktualną wersją klasyfikacji ICD-10 a wersjami wcześniejszymi, które mogą znacząco wpływać na definiowanie pytania badawczego i docelowo – wynik oceny technologii medycznej.

Dostępna na stronach internetowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), klasyfikacja ICD-10 w wersji z roku 2008 [1] obejmuje wszystkie kody wymienione w zleceniu Ministra Zdrowia. Jednocześnie pod kodem D75.2, osobno wyszczególniona jest „nadpłytkowość samoistna”, która nie obejmuje nadpłytkowości samoistnej (krwotocznej) klasyfikowanej pod kodem D47.3. Analiza problemu zdrowotnego wykazała, iż zgodnie z obowiązującą klasyfikacją nowotworów mieloproliferacyjnych (WHO 2008) [2], [3] definiowana jest tylko nadpłytkowość samoistna (ang. essential thrombocythemia, ET). Brak natomiast odniesienia do nadpłytkowości samoistnej (krwotocznej). Również w słownikach haseł tematycznych (MeSH, Emtree) [4], termin „Essential Thrombocythemia” (nadpłytkowość samoistna) obejmuje nadpłytkowość krwotoczną (Hemorrhagic Thrombocythemia) i idiopatyczną (Idiopathic Thrombocythemia). W tej sytuacji niemożliwe jest opracowanie oddzielnych strategii wyszukiwania informacji dla tak zdefiniowanych problemów zdrowotnych. Dodatkowo, wg ww. klasyfikacji, klasa nowotworów mieloproliferacyjnych obejmuje: czerwienicę prawdziwą, pierwotną mielofibrozę, nadpłytkowość samoistną oraz mastocytozę. Z uwagi na fakt, iż czerwienica prawdziwa posiada swój osobny kod ICD-10 (D45), niniejsza analiza nie odnosi się do tego wskazania.

W przypadku polskich wersji klasyfikacji ICD-10 (udostępnionych za pośrednictwem strony internetowej Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, CSIOZ) – dostępne są dwie wersje: 00CD10 v.003 [5] oraz 00CD10 v.004 [6]. Obie wersje wydają się odpowiadać klasyfikacji WHO z 2008, jednakże różnią się między sobą poziomem szczegółowości oraz poprawności (przykładowo w wersji 00CD10 v.003, pod kodem D47.3 zaklasyfikowana jest „Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)”, (trombocytopenia = małopłytkowość).

Aktualna klasyfikacja ICD-10 z 2010 roku [7] nie zawiera kodu D75.2 (usunięty z początkiem roku 2010 [8]). Jednocześnie, kod D47 posiada 2 dodatkowe rozszerzenia, tj. D47.4 (Osteomielifibroza) oraz D47.5 (Przewlekła białaczka eozynofilowa (zespół hipereozynofilowy)). Tabela 1 przedstawia zestawienie rozwinięć kodów ICD-10 w zależności od wersji i źródła klasyfikacji ICD-10.

Zwrócono się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o wskazanie wersji (rocznika) oraz źródła klasyfikacji ICD-10 wykorzystywanej przez Ministra Zdrowia przy przekazywaniu zleceń do Agencji. Otrzymano odpowiedź Ministra Zdrowia, w której doprecyzowano zlecenie odnośnie wersji klasyfikacji ICD-10. Zgodnie z pismem MZ-PLA-460-19199-117/DJ/14, w ramach opracowania uwzględniono klasyfikację dostępną na stronie CSIOZ w wersji 00CD10 v.004, tj. obejmującą nadpłytkowość samoistną (krwotoczną) z włączeniem nadpłytkowości krwotocznej (idiopatycznej).

W ramach niniejszego opracowania wykorzystano raport AOTM: „Anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami. AOTM-RK-431-17/2013, Warszawa, październik 2013”.

Tabela 1. Zestawienie rozwinięć kodów ICD-10 w zależności od wersji klasyfikacji ICD-10

WHO – ICD–10 (wersja z roku 2008) [7]	CSIOZ – ICD–10 (wersja 00CD10 v.003) [5]	CSIOZ – ICD–10 (wersja 00CD10 v.004) [6]	WHO – ICD–10 (wersja z roku 2010) [1]
D47 – Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	D47 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	D47 – Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	D47 – Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych
D47.0 – Guzy z histiocytołów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze	D47.0 – Guzy histiocytołów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze	D47.0 – Guzy z histiocytołów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze	D47.0 – Guzy z histiocytołów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze
D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna	D47.1 – Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku	D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna Włączenie: Mielofibroza (z metaplastją szpikową) Włączenie: Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona Włączenie: Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplastją szpikową	D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna
D47.2 – Gammopatia monoklonalna	D47.2 – Gammopatia monoklonalna	D47.2 – Gammopatia monoklonalna	D47.2 – Gammopatia monoklonalna
D47.3 – Samoistna trombocytemia (krwotoczna)	D47.3 – Samoistna trombocytopenia (krwotoczna)	D47.3 – Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) Włączenie: Nadpłytkowość krwotoczna idiopatyczna	D47.3 – Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)
–	–	–	D47.4 – Osteomielofibroza
–	–	–	D47.5 – Przewlekła białaczka eozynofilowa (zespół hipereozynofilowy)
D47.7 – Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	D47.7 – Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych	D47.7 – Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	D47.7 – Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych
D47.9 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony	D47.9 – Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone	D47.9 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony Włączenie: Choroba limfoproliferacyjna BNO	D47.9 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony
D75.2 – Nadpłytkowość samoistna nie obejmuje samoistnej (krwotocznej) trombocytopenii	D75.2 – Nadpłytkowość samoistna	D75.2 – Nadpłytkowość samoistna Wyłączenie: nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)	–

2.1. Problem zdrowotny [9]-[12]

2.1.1. Definicja

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi chorobami komórek macierzystych szpiku, które charakteryzują się proliferacją jednej lub więcej linii krwiotworzenia: granulocytowej, czerwonekrwinkowej, megakariocytowej lub komórek tucznych. W początkowych fazach nowotworu mieloproliferacyjnego szpik jest bogatokomórkowy i cechuje się efektywnym rozrostem komórek poszczególnych linii krwiotworzenia, które wykazują zachowane dojrzewanie. Powoduje to zwiększenie liczby granulocytów, krwinek czerwonych i/lub płytek krwi we krwi obwodowej. Często występuje powiększenie śledziony i wątroby. Nowotwory mieloproliferacyjne mogą ulegać stopniowej progresji, która polega na włóknieniu podścieliska szpiku, nieefektywnej hematopoezie i transformacji blastycznej. Obecność 10–19% blastów we krwi obwodowej lub szpiku oznacza fazę akceleracji nowotworu mieloproliferacyjnego, a występowanie więcej niż 20% komórek blastycznych odpowiada rozpoznaniu fazy blastycznej. Przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz, ang. chronic myelogenous leukemia) można uznać za modelowy nowotwór, w którym w pełni zastosowano założenia klasyfikacji WHO. Jest ona rozpoznawana na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i cech morfologicznych oraz jest konsekwentnie związana ze specyficznym zaburzeniem genetycznym — obecnością chromosomu Filadelfia [t(9;22)(q34;q11)] — i genem fuzyjnym BCR-ABL1. Nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL1-ujemne, takie jak czerwienica prawdziwa (PV, polycythemia vera), pierwotna mielofibroza (PMF, primary myelofibrosis), nadpłytkowość samoistna (ET, essential thrombocythemia), mastocytoza, rozpoznawane są na podstawie kryteriów obejmujących obraz kliniczny, badania laboratoryjne, cechy morfologiczne i histopatologiczne (morfologia i topografia megakariocytów, zmiany w podścielisku i identyfikacja linii komórkowych ulegających proliferacji). Mutacje genu JAK2 V617F lub rzadziej podobne nieprawidłowości genetyczne, takie jak mutacja JAK2 w eksonie 12., mutacje MPL W515L/K, potwierdzają nowotworowy charakter proliferacji i w większości przypadków PV oraz w około 50% PMF i ET znacznie ułatwiają diagnostykę. Podobne znaczenie patogenetyczne i diagnostyczne mają mutacje KIT w mastocytozie. Rozpoznanie przewlekłej białaczki eozynofilowej jest diagnozą z wykluczenia (brak zaburzeń PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 i genu BCR-ABL1).

2.1.2. Epidemiologia

Na kod ICD-10 D47 składają się następujące jednostki chorobowe:

D47.0 – Guzy histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Częstość występowania mastocytozy nie została do końca określona. Jest to choroba występująca rzadko, może się pojawić w każdym wieku. Obserwuje się dwa piki zachorowań: w dzieciństwie i w 3.–4. dekadzie życia. U dzieci choroba przebiega zwykle łagodniej i może całkowicie się cofnąć. U dorosłych przebieg jest zazwyczaj dłuższy, z tendencją do przechodzenia w postać bardziej agresywną. W jednym z badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii częstość występowania mastocytozy oszacowano na 2 przypadki na 300 000 osób z ogólnej populacji na rok.

D47.1 – Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Zapadalność na pierwotną mielofibrozę (PMF) wynosi 0,5–1/100 000. Mediana wieku zachorowania to 65 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

D47.2 – Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokarabskiej niż kaukaskiej.

D47.3 – Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Zapadalność na samoistną trombocytopenię wynosi około 1,5-2,4/100 000. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności kobiet. Mediana wieku zachorowania wynosi 60 lat, ale w ostatniej dekadzie obserwuje się zwiększoną liczbę rozpoznań wśród młodszych dorosłych.

Zgodnie z interpretacją wskazań opisanych kodami ICD-10 proponowaną przez instrukcję interpretacji i określania wskazań, kody oznaczone, jako nieokreślony/nieokreślona, np. D47.9 (Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony) mogą odnosić się do każdego z kodów o niższej numeracji w obrębie danej grupy i przyznawane są w sytuacji, gdy niemożliwe jest jednoznaczne zakwalifikowanie stanu pacjenta.

2.1.3. Etiologia i czynniki ryzyka

D47.0 - Guzy histiocytoz i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Mastocytozą określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza może przybierać postać skórą lub układową. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

W większości przypadków układowej mastocytozy stwierdza się obecność mutacji punktowych w obrębie genu kodującego transbłonowy receptor c-KIT, których wynikiem jest jego stała aktywacja, niezależna od obecności liganda KIT. Prowadzi to do niekontrolowanej proliferacji mastocytów i ich oporności na mechanizmy apoptozy. Ostatnio postuluje się również rolę w patomechanizmie mastocytozy innych onkogennych mutacji, zwłaszcza w obrębie genu supresorowego nowotworów TET2 oraz genu N-RAS.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Etiologia PMF jest nieznaną. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. U 40–50% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej JAK2 V617F (ekson 14.). Około 5–10% chorych charakteryzuje się mutacją genu MPL W515L/K w receptorze dla trombopoetyny (TPO). Obydwie mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK-STAT. U części pacjentów z PMF stwierdza się mutacje genów odpowiedzialnych za zaburzenia epigenetycznych mechanizmów transkrypcji, takich jak TET2, ASXL1, EZH2.

W PMF dochodzi do zwiększonego wydzielania wielu cytokin prozapalnych: interleukiny 8, 10, 15, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α , tumor necrosis factor alfa) oraz czynników wzrostu, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, basic fibroblast growth factor), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, platelet-derived growth factor) oraz transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β , transforming growth factor beta). Cytokiny i czynniki wzrostu wpływają na nasilenie procesów angiogenezy, są także przyczyną występowania u chorych na PMF wielu objawów ogólnych związanych ze zwiększonym katabolizmem.

D47.2 - Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Istnieje wewnątrzklonalna zmienność dotycząca mutacji genu immunoglobulin i MGUS wydaje się wywodzić z komórek strefy przedrozdrodczej, której progenitor - przekraczając centrum rozrodcze - podlega mutacji. Rozwój choroby do postaci szpiczaka plazmocytozowego może być zależny od niekontrolowanego rozrostu pojedynczego klonu. Istnieje stale określony wskaźnik progresji do szpiczaka plazmocytozowego, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy oraz innych chorób limfoproliferacyjnych. Technika FISH obrazuje niektóre zaburzenia cytogenetyczne towarzyszące szpiczakowi, powstające w przebiegu MGUS w pewnym czasie. Badania prowadzone na mikromacierzach określają MGUS jako znacznie bliższą szpiczakowi niż prawidłowym komórkom plazmatycznym. Do chwili obecnej nie zidentyfikowano żadnego mechanizmu odpowiedzialnego za progresję od jednej do drugiej postaci opisywanych stanów patologicznych.

D47.3 - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postaci mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej PT, podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże wartości płytek (> 1000*10⁹/l) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

2.1.4. Obraz kliniczny

D47.0 - Guzy histiocytoz i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia

tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

Objawy zajęcia narządów obejmują: powiększenie wątroby i śledziony, cechy niewydolności wątroby, zaburzenia wchłaniania, cytopenię (w zakresie 1 lub więcej układów), złamania kości, jak również objawy ze strony układu oddechowego, serca, układu nerwowego.

Wśród objawów mastocytozy wyróżnia się objawy „tłącego się” procesu chorobowego (tzw. objawy B będące wyrazem masy guza), do których należą: wysokie stężenie tryptazy w surowicy (> 200 ng/ml), obecność więcej niż 30% mastocytów w szpiku, nadmierna komórkowość szpiku z utratą komórek tłuszczowych, dyskretne cechy dysmielopoezy bez istotnych cytopenii, cechy zespołu mielodysplastycznego lub mieloproliferacyjnego według WHO oraz organomegalia przy zachowanej funkcji narządów (hepato-, splenomegalia lub powiększenie węzłów chłonnych > 2 cm w KT lub USG). Nieobecność wyżej wymienionych cech oznacza indolentną mastocytozę układową, natomiast obecność objawów z grupy B upoważnia do rozpoznania „tłącego się” mastocytozy. Agresywną postać choroby rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia cech uszkodzenia narządów (objawy C: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, cechy niewydolności wątroby, hipersplenizm, utrata masy ciała i hipoalbuminemia, osteoporoza, złamania patologiczne).

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik-krew) uwalniają do krwi młode komórki.

D47.2 - Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS)

Typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii.

Brak odchyłeń od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby.

Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

D47.3 - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Charakteryzuje się utrzymującą się nadpłytkowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna.

Rozpoznanie często ustala się na podstawie rutynowej morfologii; do 30% chorych nie ma objawów. Zgłoszenie się do lekarza może być spowodowane pojawieniem się objawów naczynioruchowych, zakrzepów i(lub) krwawień. Objawy naczynioruchowe występują u 40% chorych, są to: bóle głowy, światłowstręt, omdlenia, nietypowe bóle w klatce piersiowej, zaburzenia widzenia, parestezje, *livedo reticularis* oraz erytromialgia (rumień z uczuciem pieczenia w obrębie stóp spowodowany zamknięciem mikrokrążenia palców). Objawy krwotoczne pojawiają się u 25% chorych (nasilone u < 5%), są to: łatwe siniaczenie się, krwawienia z błon śluzowych lub z przewodu pokarmowego, lub niemające uchwytnej przyczyny, przedłużające się krwawienie po urazie lub zabiegu chirurgicznym. Zakrzepy pojawiają się u ok. 20% chorych (nasilone u < 10%); częściej tętnicze niż żylnie, np. zawał serca, incydent naczyniowo-mózgowy. Splenomegalię stwierdza się u < 40% chorych (występuje rzadziej i jest mniej nasiloną niż w pozostałych zespołach mieloproliferacyjnych). Do atrofii śledziony może dojść w wyniku nawracających zawałów mikrokrążenia. Nawracające poronienia lub opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, wynikające z mnogich zawałów łożyska, mogą pojawić się u młodych kobiet chorujących na PT.

2.1.5. Diagnostyka

D47.0 - Guzy histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania i określenie stadium choroby, co wyznacza następowe leczenie. Do badań niezbędnych w rozpoznaniu mastocytozy należy pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto:

- badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem mikroskopowym, podstawowe badania biochemiczne (+ badanie tryptazy w surowicy), badanie cytologiczne, cytogenetyczne, immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej szpiku kostnego, badanie histopatologiczne trepanobiopsatu, badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie c-KIT;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej i w razie potrzeby tomografia komputerowa (KT);
- biopsja skóry i ewentualnie innych narządów podejrzanych o nacieki;
- badanie wydalania histaminy i PGD2 w 24-godzinnej zbiórce moczu;
- w razie obecności eozynofilii we krwi obwodowej — badanie metodą FISH lub RT-PCR w kierunku mutacji FIP1L1-PDGFRalfa.

Podstawą rozpoznania skórnej postaci mastocytozy są objawy skórne oraz ocena histopatologiczna wycinka skóry.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku

Kryteria duże:

- Hiperprolifracja megakariocytowa z atypią megakariocytów* w badaniu szpiku, zwykle współistniejąca z retikulinowym lub kolaganowym włóknieniem; w przypadku nieobecności włóknienia retikulinowego zmianom w megakariocytach musi towarzyszyć zwiększenie komórkowości szpiku charakteryzujące się proliferacją granulopoezy i często zmniejszeniem odsetka erytropoezy.
- Stwierdzenie obecności mutacji JAK2617V>F lub innego markera klonalności (np. MPL-515W>L/K) lub przy braku potwierdzenia klonalności wykluczenie włóknienia szpiku spowodowanego procesem zapalnym albo chorobą nowotworową.
- Wykluczenie PV**, PBSz***, MDS**** i innych nowotworów szpikowych.

Kryteria małe:

- Leukoerytroblastoza we krwi obwodowej.
- Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
- Niedokrwistość.
- Splenomegalia.

*Obecność małych lub dużych megakariocytów z zaburzonym stosunkiem jądrowo/cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, rozdętymi lub nieregularnie pofałdowanymi jądrami.

**Poprzez stwierdzenie nieobecności zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości charakterystycznych dla PV w wyniku leczenia substytucyjnego żelazem chorych z obniżonym stężeniem ferrytyny. Wykluczenie PV opiera się na ocenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Badanie masy krążących erytrocytów nie jest konieczne.

*** Nieobecność chromosomu Ph lub rearanzacji BCR/ABL.

**** Nieobecność dysgranulopoezy i dyserytropoezy w badaniu szpiku.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów dużych i 2 kryteriów małych. Parametry morfologii krwi są niecharakterystyczne. Najczęściej występuje niedokrwistość. U około połowy chorych stwierdza się stwardnienie kości (osteosclerosis).

Minimum postępowania diagnostycznego obejmuje:

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem osłabienia i objawów katabolizmu (utrata masy ciała, stany podgorączkowe, poty nocne);
- badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości śledziony, wątroby i węzłów chłonnych;
- badania laboratoryjne:
 - panel podstawowy: morfologia z rozmazem, LDH, badanie w kierunku obecności mutacji genu JAK2, biopsja aspiracyjna szpiku (może być „sucha”) oraz badanie histopatologiczne trepanobiopsatu,

- o panel rozszerzony (w przypadku nieobecności mutacji JAK2): badanie mutacji genu MPL, RTG kości długich.

D47.2 - Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Konieczne jest przeprowadzenie kompletu badań typowych w celu potwierdzenia rozpoznania szpiczaka plazmocytozy. Przeprowadza się elektroforezę białek surowicy z wykonaniem immunofiksacji oraz densytometrii w celu wykrycia, charakterystyki i oceny ilościowej paraprotein - IgG występuje w 66% przypadków, IgA w 20%, IgM w 10%, postaci białonajbardziej stwierdza się w 1% przypadków, postaci z łańcuchami lekkimi - w 1%, średnie stężenie paraproteiny wynosi ok. 15 g/l. Elektroforeza próbki moczu pozwala na wykrycie jedynie małych wartości stężenia białka Bence Jonesa (w zasadzie 1g/24 h).

Rozpoznanie potwierdza stwierdzenie stabilnych wartości stężenia paraprotein oraz innych parametrów chorobowych w trakcie długotrwałych obserwacji. Ilościowej oceny immunoglobulin dokonuje się metodą nefelometryczną; jedynie w 25% przypadków wykazuje ona "immunoparazę" niezaangażowaną w klasie Ig.

Stężenie beta2-mikroglobuliny w surowicy jest prawidłowe (z wyjątkiem przypadków przebiegających z niewydolnością nerek). W badaniu aspiracyjnym szpiku stwierdza się < 10% plazmocytozy, średnio jedynie ok. 5%.

Badanie cytogenetyczne szpiku nie wykazuje odchyień od normy w ocenie opartej na technikach konwencjonalnych, ale metodą FISH wykrywa się wszystkie nieprawidłowości opisywane w MM i MGUS; del(13), t(4; 14), mutacje ras, rzadziej inaktywacja p16 i p53.

Trepanobiopsja szpiku nie wykazuje cech infiltracji plazmocytozy, jak również osteoklastycznej destrukcji kostnej.

Morfologia krwi obwodowej nie wykazuje niedokrwistości ani cytopenii, z wyjątkiem zmian zależnych od innych stanów patologicznych.

Badania biochemiczne surowicy krwi nie wykazują hiperkalcemii ani innych cech niewydolności nerek.

W badaniach radiologicznych elementówszkieletu brak ewidentnych cech osteolizy lub złamania patologicznego. Osteoporoza może współistnieć z innymi powodóww, np. w przebiegu menopauzy u kobiet.

Inne badania obrazowe nie wchodzą w zakres postępowania rutynowego; MRI rdzenia kręgowego, FDG-PET oraz obrazowanie techniką 99mTc-MIBI nie wykazują zmian patologicznych w przebiegu MGUS.

Kryteria rozpoznania MGUS:

- Paroproteina w stężeniu < 30 g/l.
- Plazmocyty stwierdzane w badaniu cytologicznym szpiku < 10%.
- Brak cech innych chorób limfoproliferacyjnych z linii B-komórkowej.
- Nieobecność uszkodzeń narządowych lub tkankowych zależnych od szpiczaka.

Czynniki ryzyka progresji choroby

W chwili rozpoznania nie istnieją swoiste cechy tej choroby, które identyfikują chorych podatnych na progresję, jednakże jej ryzyko wzrasta, gdy:

- stężenie paraproteiny wynosi > 15 g/l;
- stwierdza się typ paraprotein IgM, w mniejszym stopniu IgA oraz IgG;
- odsetek plazmocytozy w cytologicznej ocenie szpiku przekracza 5%;
- stwierdza się krążące komórki plazmatyczne we krwi obwodowej (wykazane metodą immunofluorescencji);
- występują inne potencjalne czynniki ryzyka w trakcie identyfikacji - obecność paraprotein w moczu, angiogeneza szpikowa, immunoparaza.

D47.3 - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Badanie pełnej krwi

Utrzymująca się liczba płytek > 600 * 10⁹/l (może osiągać nawet wartość 5000 * 10⁹/l). Stężenie Hb zazwyczaj w normie; może być zmniejszone, podobnie jak MCV (średnia objętość komórki), w wyniku przewlekłej utraty krwi. Liczba leukocytów zazwyczaj w normie zwiększony zakres rozkładu płytek (PDW). Średnia objętość płytki (MPV) zazwyczaj w normie. Wynik morfologii (licznik automatyczny) może mylić w ciężkich przypadkach, ponieważ płytki olbrzymie mogą być liczone jako erytrocyty.

Rozmaz krwi obwodowej

Nadpłytkowość, zmienny kształt i rozmiar płytek (anizocytoza), płytki olbrzymie i zlepy płytek; fragmenty megakariocytów; może występować bazofilia; nieprawidłowości erytrocytów różnego stopnia: mogą pojawić się niedobarwliwe mikrocyty i zmiany wynikające z hiposplenizmu.

Rozmaz szpiku

Nie jest podstawą rozpoznania może wykazywać zwiększoną liczbę płytek i zlepow, megakariocyty atypowe, w tym mikromegakariocyty i inne zaburzenia dojrzewania.

Trepanobiopsja szpiku

Komórkowość zazwyczaj zwiększona; liczba megakariocytów zwiększona, z tworzeniem zlepow, wielopostaciowością jąder i nietypową ploidią jąder.

Pozostałe elementy:

- Może wystąpić nieprawidłowy rozkład i zaburzenia dojrzewania; włókna retykulinowe w normie lub zwiększona ilość (25%); bez cech włóknienia.
- Badanie cytogenetyczne: wynik nieprawidłowy u 5% chorych; nie ma charakterystycznych zaburzeń; czasem pojawia się 20q- lub 21q-.
- Stężenie kwasu moczowego zwiększone u 25% chorych.
- Pseudohiperkaliemia u 25% chorych.
- Białka ostrej fazy: CRP i fibrynogen oraz OB zazwyczaj w normie.
- Czas krwawienia: zazwyczaj w normie (zwiększony u ok. 20% chorych) - rzadko użyteczny; badanie agregacji płytek nie przyczynia się do ustalenia rozpoznania.

2.1.6. Leczenie

D47.0 - Guzy histiocytów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Podstawowy problem stanowi rzadkość występowania chorób z tej grupy, która uniemożliwia wykonywanie badań klinicznych w większych grupach pacjentów. W następstwie trudno jest opracować standardy leczenia mastocytozy, a dostępne dane są ograniczone i oparte na badaniach niewielkich grup pacjentów. Dostępne sposoby leczenia w niewielkim stopniu wpływają na przeżycie pacjentów, a doświadczenia w zakresie przeszczepiania komórek macierzystych są wciąż ograniczone.

Mastocytoza skórna oraz łagodna mastocytoza układowa zwykle wymagają jedynie obserwacji i leczenia objawowego. W leczeniu objawów skórnych oraz ze strony przewodu pokarmowego stosuje się leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, fotochemioterapię PUVA, H2-blokery, inhibitory pompy protonowej, kromoglikan disodowy. W przypadku zmian kostnych podaje się preparaty wapnia, witaminę D3 oraz bisfosfoniany.

Leczenie mastocytozy układowej ma także charakter objawowy i polega głównie na kontroli objawów zależnych od uwalniania mediatorów komórek tłuszczowych. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku występowania reakcji anafilaktycznych (unikanie czynników degranulujących mastocyty, w tym znieczulenia ogólnego, oraz odpowiednio szybkie leczenie doraźne). W postaciach bardziej zaawansowanych należy wdrożyć leczenie cytoredukcyjne (stosowano arabinozyd cytozyny, doksorubicynę, daunorubicynę i winkrystynę, w monoterapii lub w skojarzeniu). Na obecnym etapie wiedzy zaleca się rozpoczynanie leczenia agresywnych postaci choroby za pomocą IFN-alfa-2b, zwykle w skojarzeniu z kortykosteroidami. Interferon alfa jest często uważany za lek cytoredukcyjny I rzutu w terapii objawowej mastocytozy układowej. W przypadku oporności lub nietolerancji INF-alfa bądź konieczności szybkiego zmniejszenia masy guza w I linii leczenia stosuje się również kladrybinę.

Pozytywne doświadczenia w leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych chorych z obecną mutacją wrażliwą na ich działanie zaowocowały zatwierdzeniem przez FDA imatinibu w dawce 400 mg/d. do leczenia dorosłych chorych na agresywną mastocytozę bez mutacji KITD816V lub z nieznanym stanem mutacji KIT. Większość pacjentów z obecną mutacją onkogenu FIP1L1-PDGFRalfa odpowiada na leczenie imatinibem w dawce 100 mg/d. Wyniki badań imatinibu i nilotinibu wykazują jednak ich niewielką przydatność u większości chorych na mastocytozę (z obecną mutacją KITD816V). W badaniach dasatinibu wykazano pewną skuteczność tej substancji u chorych z obecną mutacją KITD816V, jednak liczba danych jest zbyt mała. Trwają intensywne badania midostaurinu (PCK412), aktywnego wobec mutantów KIT D816Y oraz D826V. Badania 1. i 2. fazy dają nadzieję na przełom w leczeniu mastocytozy, choć na obecnym etapie wiedzy nie

można określić docelowej grupy pacjentów, którzy potencjalnie odniosą korzyść z tej terapii. Obiecujące wstępne wyniki w badaniach na zwierzętach uzyskano też, stosując masitinib, inhibitor kinazy tyrozynowej aktywny wobec kinaz KIT, PDGFR i LYN. Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o skuteczności cyklosporyny A w skojarzeniu z metyloprednizolonem, hydroksymocznikiem oraz talidomidu.

Białaczkę mastocytową próbuje się leczyć za pomocą schematów stosowanych w przypadku ostrych białaczek mieloblastycznych, jednak odpowiedź na leczenie jest krótkotrwała, a rokowanie nie ulega zmianie. Podejmowano pojedyncze próby ratunkowego allo-BMT u pacjentów szczególnie źle rokujących. Przy znacznej splenomegalii, zwłaszcza z towarzyszącym hipersplenizmem, można wykonać splenektomię.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Celem leczenia PMF jest ustąpienie lub zmniejszenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wydłużenie okresu przeżycia, którego mediana wynosi około 5 lat. Przeżycie jest jednak zróżnicowane w zależności od występujących niekorzystnych czynników ryzyka.

Do niekorzystnych czynników ryzyka zalicza się:

- wiek powyżej 65 lat;
- stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl;
- liczba krwinek białych powyżej 25 G/l;
- obecność blastów we krwi obwodowej $\geq 1\%$;
- obecność objawów ogólnych.

Stwierdzenie występowania jednego objawu zalicza chorego do grupy pośredniego ryzyka 1 (IPSS INT-1, International Prognostic Scoring System), dwóch objawów — do grupy pośredniego ryzyka 2 (INT-2), powyżej 2 objawów — do grupy wysokiego ryzyka.

Ponieważ nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, istnieje zgodność, że u chorych bez objawów choroby i niekorzystnych czynników ryzyka można nie podejmować leczenia i ograniczyć się do ścisłej obserwacji. U chorych z występującymi objawami, zwłaszcza przy obecności innych niekorzystnych czynników ryzyka, należy zawsze rozważyć włączenie leczenia.

- U osób poniżej 65. roku życia, z obecnością przynajmniej 1 czynnika wysokiego ryzyka, należy rozważyć transplantację allogenicznego szpiku, szczególnie gdy chorzy ci posiadają dawcę rodzinnego.
- Syntetyczne androgeny i steroidy pozostają leczeniem z wyboru u chorych z niedokrwistością, po wykluczeniu innych jej przyczyn (np. niedoboru żelaza) oraz małopłytkowością. Prednizon stosuje się początkowo w dawkach 0,5–1 mg/kg mc./d. Danazol stosowany w dawce 600 mg/d. przez okres co najmniej 6 miesięcy przynosi zmniejszenie niedokrwistości u 30–60% chorych (efekt występuje często dopiero po 3 miesiącach leczenia). Leczenie należy prowadzić pod kontrolą funkcji wątroby.
- Zwłaszcza we wczesnych fazach oraz u kobiet w ciąży (lub mogących zajść w ciążę) wskazany jest rIFNa-2b 500 000 do 3 milionów jednostek 3 razy w tygodniu lub pegylowany rIFNa-2a 45 lub 90 μg raz w tygodniu.
- Leczenie cytoredukcyjne należy podejmować w hiperproliferacyjnych postaciach zwłóknienia szpiku i rozważać przy znacznej organomegalii. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik w początkowych 0,5–1,5 g/d., pod kontrolą morfologii. Lekiem skutecznym jest także melfalan w niskich dawkach.
- Leczenie substytucyjne należy każdorazowo rozważać przy ciężkich objawach niedokrwistości i obecności skazy krwotocznej, zwłaszcza przy liczbie płytek poniżej 20 G/l.
- U chorych z objawowym, opornym na leczenie powiększeniem śledziony, zawałem śledziony, ciężkimi objawami ogólnymi, niekontrolowaną hemolizą, niedokrwistością zależną od transfuzji, oporną na leczenie małopłytkowością można rozważyć splenektomię, choć zabieg ten jest obarczony wysokim ryzykiem powikłań. W przygotowaniu do zabiegu należy dążyć do maksymalnej cytoredukcji i stosować profilaktycznie leczenie przeciwzakrzepowe. Podobny efekt można osiągnąć, stosując napromienienie śledziony. Do tego typu terapii powinni być kwalifikowani chorzy niebędący kandydatami do leczenia chirurgicznego oraz chorzy z koniecznością paliatywnego leczenia bólu.
- Włączenie anagrelidu można rozważyć u pacjentów, u których jedynym objawem choroby jest nadpłytkowość powyżej 450 G/l.
- W przypadku objawowych ognisk hematopoezy pozaszpikowej umiejscowionych poza wątrobą i śledzioną dobre efekty uzyskuje się dzięki napromienianiu (0,1–1 Gy w 5–10 frakcjach).

Leczenie niestandardowe:

- talidomid w dawce nie wyższej niż 50 mg/d., z niskimi dawkami prednizonu jest obecnie zalecany u chorych z cytopeniami opornymi na leczenie androgenami i steroidami kory nadnerczy;
- efekt poprawy stężenia hemoglobiny można osiągnąć, stosując leki stymulujące eryropoezę (erytropoetyna w dawce 30 000 j.m. 1 raz w tygodniu lub darbopoetyna 5 mg co 3 tygodnie), zwłaszcza u chorych ze względnie niskim jej stężeniem w surowicy (< 125 mj./ml).

D47.2 - Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Nie ma potrzeby leczenia, zakłada się długotrwałą obserwację chorych z monitorowaniem parametrów laboratoryjnych oraz objawów klinicznych niezbędnych do uchwycenia ewentualnej progresji.

Kliniczne i laboratoryjne badania kontrolne (morfologia, PV, parametry nerkowe, stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, poziom immunoglobulin w surowicy, ocena stężenia paraprotein w surowicy i moczu) przeprowadza się początkowo co 3 mies., następnie co 6 mies., a później raz na rok.

W przypadkach wątpliwości dotyczących rozpoznania (np. starsza chora ze stężeniem paraproteiny < 30 g/l i osteoporozą) kolejną ocenę przeprowadza się po ok. 3-6 mies.; z reguły pozwala to na różnicowanie pomiędzy MGUS a szpiczakiem.

Należy uprzedzać chorych o konieczności wcześniejszego niż zaplanowane badania klinicznego w wypadku pojawienia się niejasnych objawów chorobowych.

D47.3 - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Celem jest zmniejszenie ryzyka oraz występowania powikłań zakrzepowych i krwotocznych poprzez normalizację liczby płytek (< $400 \cdot 10^9/l$); należy wyważyć ryzyko powikłań względem potencjalnego ryzyka wczesnych i późnych powikłań stosowanej terapii (np. kwas acetylosalicylowy) oraz leczenia cytotoksycznego.

Chorego należy nakłonić do zmiany stylu życia (zaprzestanie palenia, ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie nadwagi), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakrzepów i miażdżycy naczyń. Należy unikać stosowania NLPZ i standardowych dawek kwasu acetylosalicylowego.

Chorzy o małym ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowych

Częstość występowania zakrzepów zaledwie < 2:100 chorych na rok, a krwotoków ok. 1:100 chorych na rok; ryzyko nie zwiększa się w ciąży i podczas zabiegów chirurgicznych.

Obserwacja i ewentualnie podawanie kwasu acetylosalicylowego 75 mg/24h (jeśli nie ma przeciwwskazań) bez leczenia cytotoksycznego.

Chorzy o średnim ryzyku

Leczenie cytoredukcyjne: należy stosować u chorych ze znaczną nadpłytkowością (> $1500 \cdot 10^9/l$), u których występuje zwiększone ryzyko zakrzepów.

Pozostali chorzy w tej grupie: mogą być leczeni małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (jeśli nie ma przeciwwskazań) i obserwowani.

Palacze: powinni być zachęceni do zaprzestania palenia, a osoby otyłe do redukcji masy ciała w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepów.

Chorzy o dużym ryzyku

Kontrola liczby płytek: przez stosowanie hydroksymocznika zmniejsza się ryzyko zakrzepów w tej grupie chorych.

Hydroksymocznik: jest lekiem z wyboru dla chorych > 60 rż. (0,5-1,5g/24 h dawka podtrzymująca, po uprzedniej większej dawce wstępnej mającej zmniejszyć liczbę płytek do < $400 \cdot 10^9/l$); stosowany u chorych z objawami klinicznymi, < 60 rż., nietolerujących anagrelidu i interferonu alfa w celu uzyskania normalizacji liczby płytek; działania uboczne: mielosupresja, owrzodzenia jamy ustnej, wysypka; przeciwwskazany w ciąży i podczas karmienia piersią.

Anagrelid (2-2,5 mg/24 h) jest lekiem preferowanym u chorych < 60 rż. (zwłaszcza u osób w wieku rozrodczym); wpływa na dojrzewanie megakariocytów; działania uboczne: bóle głowy, kołatanie serca, zatrzymanie płynów; przeciwwskazany w ciąży i u chorych z zastoinową niewydolnością serca lub rozpoznaną chorobą serca.

Interferon alfa (3-5 Mj.m 3-5 x/tydz.): pozwala na kontrolowanie liczby płytek w PT u młodszych chorych nietolerujących leczenia anagrelidem; nie powoduje ryzyka wystąpienia wtórnej AMLI rzadko stosowany z uwagi na niewygodne dawkowanie (iniekcje podskórne) i częste objawy nietolerancji.

Terapia radioaktywnym ^{32}P (2,3 mCi/m² i.v., dawkę można powtórzyć po 3-6 mies.): może być dobrym sposobem leczenia u starszych chorych (> 75 rż.) lub u osób, u których nie udaje się stosować regularnej terapii hydroksymocznikiem; działania uboczne: mielosupresja, odległe ryzyko wystąpienia wtórnej AML.

Kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/24h polecany u chorych po przebytych incydencie zakrzepowym nasila ryzyko krwotoku (najbezpieczniej jest, gdy liczba płytek wynosi < 1000*10⁹/l) i przynosi szybką ulgę przy erytromialgii (w ciągu 2-3 dni); należy szczególnie ostrożnie stosować u chorych po przebytych krwotoku lub owrzodzeniu przewodu pokarmowego; może istnieć potrzeba stosowania inhibitorów receptora H2 lub inhibitorów pompy protonowej; zwiększanie dawki kwasu acetylosalicylowego w znaczący sposób zwiększa ryzyko krwotoku. U chorych nietolerujących kwasu acetylosalicylowego lekiem zamiennym jest dipirydamol.

2.1.7. Rokowanie

D47.0 - Guzy histiocytoz i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Rokowanie zależy od postaci choroby — w przebiegu mastocytozy skórnej (Cutaneous Mastocytosis, CM) oraz pozaskórnej mastocytoma jest bardzo dobre, zwłaszcza u dzieci, w indolentnej postaci układowej jest również dobre, a czas przeżycia nie różni się od populacji osób zdrowych w podobnym wieku. Mediana czasu przeżycia w postaci agresywnej (ASM) wynosi około 3,5 roku, a w przebiegu mastocytozy układowej z klonalnym rozrostem linii komórkowych nie-mastocytarnych (SM-AHNMD) zależy przede wszystkim od towarzyszącej choroby hematologicznej. Zdecydowanie najgorsze rokowanie dotyczy białaczki z komórek tucznych (mast cell leukemia, MCL) lub mięsaka z komórek tucznych (mast cell sarcoma, MCS) — mediana czasu przeżycia nie przekracza zwykle 2 miesięcy.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Rokowanie u chorych na pierwotną mielofibrozę (primary myelofibrosis, PMF), w tym mielofibrozy powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. Ze względu na heterogenny przebieg choroby bardzo ważna jest ocena stopnia ryzyka choroby u indywidualnego pacjenta. Czas przeżycia różni się istotnie w zależności od zaawansowania choroby, osiągając ponad 10 lat w przypadku chorych z grupy małego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U 10–20% pacjentów pierwotna mielofibroza transformuje do ostrej białaczki szpikowej.

D47.2 Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Ponad 50% chorych umiera z przyczyn niezależnych od choroby w trakcie ok. 25-letniego okresu obserwacji. 1% przypadków wykazuje progresję do szpiczaka, makroglobulinemii Waldenstroma, amyloidozy lub innych chorób limfoproliferacyjnych. Około 10% chorych wykazuje progresję w okresie 8 lat od rozpoznania, 26% po 25 latach. 5% nie wykazuje progresji; może jednak zwiększyć się stężenie paraproteiny.

D47.3 - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Choroba ma zazwyczaj przebieg łagodny i oczekiwany czas przeżycia jest zbliżony do normy populacyjnej. Ryzyko zagrażających życiu powikłań lub transformacji w białaczkę jest bardzo małe; jednak ryzyko przejścia w AML (białaczka szpikowa ostra) zwiększa się po zastosowaniu leczenia cytotoksycznego, które powinno się stosować z dużą ostrożnością. Potrzeba leczenia powinna być określona indywidualnie, po rozważeniu ryzyka leczenia w powiązaniu z ryzykiem powikłań zakrzepowych (np. palenie papierosów, wywiad rodzinny), wartości morfologii, śmiertelności i wieku chorego. Ryzyko wystąpienia AML wynosi 5-10%, a ryzyko przejścia w mielofibrozę ok. 5%.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując załącznik 1. (wyciąg z obwieszczenia MZ) niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 2. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w przedmiotowych wskazaniach.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
-----------	--

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
D47 – Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	Dacarbazinum, etoposidum
D47.0 – Guzy z histiocytozami i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze	Dacarbazinum, etoposidum
D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna	Busulfanum, dacarbazinum, etoposidum, hydroxycarbamidum, interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b
D47.2 – Gammopatia monoklonalna	Dacarbazinum, etoposidum
D47.3 – Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)	Carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum
D47.7 – Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	Carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum
D47.9 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony	Carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski	Liczba nowych zachorowań na nadpłytkowość samoistną w Polsce może wynosić 500 – 600, a do leczenia anagrelidem kwalifikowało by się 300 – 400 osób. Do leczenia nadpłytkowości w czerwienicy prawdziwej czy innych schorzeniach mieloproliferacyjnych, kwalifikować się będzie nie więcej niż 100 osób w Polsce i to przez krótki okres czasu.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencja

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne [14], [15]

Xagrid, Thromboreductin (Anagrelid)

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe

Kod ATC: L01 XX35

Substancja chemiczna: Anagrelid

Postać farmaceutyczna: Kapsułki twarde

Dawkowanie:

Leczenie anagrelidem powinien rozpocząć klinicysta z odpowiednim doświadczeniem w zakresie postępowania z nadpłytkowością samoistną (NS).

Zalecana dawka początkowa anagrelidu wynosi 1 mg/dobę, podawany doustnie w dwóch podzielonych dawkach (0,5 mg/dawkę).

Dawkę początkową należy utrzymać przez co najmniej jeden tydzień. Po tygodniu dawkę można dostosować indywidualnie do pacjenta tak, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę wymaganą do zmniejszenia i(lub) utrzymania liczby płytek krwi poniżej $600 \times 10^9/l$, najlepiej w zakresie od $150 \times 10^9/l$ do $400 \times 10^9/l$. Tempo zwiększania dawki nie może być większe niż 0,5 mg na dobę w ciągu jednego tygodnia, a zalecana maksymalna dawka jednorazowa nie powinna przekraczać 2,5 mg. W trakcie prac klinicznych stosowano dawki 10 mg/dobę.

Skuteczność leczenia anagrelidem musi być regularnie monitorowana. Jeśli dawka początkowa jest większa niż 1 mg/dobę, należy oznaczać liczbę płytek krwi co dwa dni w trakcie pierwszego tygodnia leczenia, a następnie co najmniej raz w tygodniu, aż do osiągnięcia stałej dawki podtrzymującej. Zwykle zmniejszenie liczby płytek krwi obserwuje się w ciągu od 14 do 21 dni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów właściwa odpowiedź terapeutyczna następuje i zostaje utrzymana podczas stosowania dawki od 1 do 3 mg/dobę.

Anagrelid jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Po odstawieniu leku, w ciągu kilku dni liczba płytek osiąga wartość sprzed leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Obserwowana różnica w farmakokinetyce pomiędzy osobami w podeszłym wieku a młodymi pacjentami cierpiącymi na NS nie daje podstaw do stosowania innego dawkowania początkowego lub innych etapów dostosowania dawki do indywidualnego, zoptymalizowanego programu dawkowania anagrelidu.

Okolo 50% pacjentów leczonych anagrelidem w trakcie klinicznych prac badawczo-rozwojowych stanowiły osoby powyżej 60 lat, jednak nie były konieczne u tych pacjentów żadne zmiany wielkości dawki związane z wiekiem. Jak jednak można było się spodziewać, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (głównie związanych z sercem) była w tej grupie wiekowej pacjentów dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z zaburzeniami czynności nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u tej grupy pacjentów. Jednakże z uwagi na fakt, że metabolizm wątrobowy stanowi główną drogę eliminacji leku z organizmu, można się spodziewać, że czynność wątroby będzie wpływać na ten proces. Z tego względu zaleca się niestosowanie leczenia anagrelidem u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Potencjalne ryzyko i korzyści leczenia anagrelidem pacjenta z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania anagrelidu u tej grupy pacjentów.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Xagrid): 16.11.2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia (Xagrid): 16.11.2009

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Thromboreductin): 5.04.2004

Mechanizm działania i wskazanie:

Specyficzny mechanizm działania anagrelidu, polegający na zmniejszeniu liczby płytek krwi, nie został jeszcze w pełni zrozumiany, chociaż na podstawie informacji z badań in vitro i in vivo potwierdzono wybiórcze oddziaływanie anagrelidu na płytki krwi.

W badaniach in vitro megakariocytopeny u ludzi ustalono, że działanie anagrelidu, hamujące tworzenie się płytek krwi u człowieka, zachodzi poprzez opóźnienie dojrzewania megakariocytów oraz zmniejszenie ich rozmiarów i ploidii. Dowody na podobne działanie in vivo zaobserwowano w próbkach z biopsji szpiku kostnego od leczonych pacjentów.

Anagrelid jest inhibitorem fosfodiesterazy III cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP).

Anagrelid jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Xagrid jest wskazany w celu zmniejszenia zwiększonej liczby płytek krwi u zagrożonych pacjentów z nadpłytkowością samoistną, którzy nie tolerują bieżącego leczenia lub u których zwiększona liczba płytek krwi nie zmniejsza się do zadawalających wartości podczas stosowania bieżącego leczenia.

Thromboreductin jest wskazany w leczeniu nadpłytkowości samoistnej. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od liczby krwinek płytkowych, wieku

pacjenta, objawów klinicznych i danych z wywiadu, od szybkości narastania liczby płytek po postawieniu rozpoznania, współistniejących chorób i czynników ryzyka zakrzepów, oraz od obecnie stosowanego leczenia, np. hydroksymocznikiem lub interferonem alfa.

2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.

Tabela 4. Wskazania w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	W nadpłytkowości samoistnej wówczas kiedy leczenie cytostatykiem jest nieskuteczne można zastosować anagrelid.

2.3.2. Komparatory

Hydroksymocznik (hydroksykarbamid, HU), interferon.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Technologia jest opisana w programie lekowym z 28 sierpnia br. na stronie Ministerstwa Zdrowia.

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 6. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Obecnie są prowadzone badania kliniczne nad inhibitorami mutacji JAK2 częściej w nadpłytkowości samoistnej i czerwonicy prawdziwej, ale co będzie czas pokaże.

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 7. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Najtańsze leczenie stosowane od początku diagnozy nadpłytkowości i czerwonicy to leczenie hydroksymocznikiem, niekiedy bisulfatem. Anagrelid stosowany jest w drugiej linii, przy nieskuteczności ww. cytostatyków.

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 8. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Najskuteczniejsza jest, jak sądzę, obecna technologia stosowana w Polsce i opisana w rozdziale „nowotwory mieloproliferacyjne” A.Hellman, M.Bieniaszewska, W.Prajzner w „Onkologia w praktyce klinicznej” Tom II M.Krzakowski WW.Jędrzejczak, JR.Kowalczyk wyd.

Polska Unia Onkologii 2012 (technologia opisana w rozdziale 2.1.6)
--

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kulickowski	Najskuteczniejsza jest, jak sądzę, obecna technologia stosowana w Polsce i opisana w rozdziale „nowotwory mieloproliferacyjne” A.Hellman, M.Bieniaszewska, W.Prajzner w „Onkologia w praktyce klinicznej” Tom II M.Krzakowski WW.Jędrzejczak, JR.Kowalczyk wyd. Polska Unia Onkologii 2012 (technologia opisana w rozdziale 2.1.6)

2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące stosowania anagrelidu

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną anagrelidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia Rady Przejrzystości nr 127/2014 z dnia 12 maja 2014 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną anagrelidum we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: określonym kodem ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku). Uzasadnienie Badania obserwacyjne oraz pojedyncze badania randomizowane wskazują na skuteczność anagrelidu w leczeniu nadpłytkowości towarzyszącej przewlekłej chorobie układu wytwórczego szpiku i innym chorobom mieloproliferacyjnym. W większości rekomendacji klinicznych anagrelid zalecany jest w drugiej linii leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach nieskuteczności lub nietolerancji preparatów hydroksymocznika, albo innych preparatów stosowanych w pierwszej linii. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne wskazują na korzyści z jego stosowania, szczególnie w grupie chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych. Grupa pacjentów, u których istnieją wskazania do stosowania anagrelidu jest stosunkowo nieliczna, a brak refundacji opiniowanej technologii prowadziłby do poważnego ograniczenia jej dostępności ze względu na wysoką cenę. Należy podkreślić, że w związku z ryzykiem działań niepożądanych stosowanie anagrelidu powinno być prowadzone pod nadzorem osób z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.
Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 28 marca 2014 r.	Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Thromboreductin (anagrelid) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie Badania naukowe średniej jakości wskazują na skuteczność leku w obniżaniu liczby płytek u pacjentów z czerwienicą lub nadpłytkowościami innego typu. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, według których anagrelid jest wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym u pacjentów z trombocytozą w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Według British Committee for Standards in Hematology w 2010 r Anagrelid z kwasem acetylosalicylowym jest zalecany jako druga linia terapii u pacjentów z nadpłytkowością samoistną (poziom rekomendacji Ib, ocena A). European Leukemia Net z 2011 r wskazuje na mniejsze ryzyko transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową po leczeniu Anagrelidem, w porównaniu ze stosowanym w I linii leczenia hydroksymocznikiem. Opinia eksperta Rady Przejrzystości jest zgodna z powyższymi rekomendacjami. Aktualne rekomendacje HAS i SMC zalecają refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka z nadpłytkowością samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.
Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 215/2013 z dnia 14 października 2013 r	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami” i za zasadne dołączenie leku do katalogu leków stosowanych w chemioterapii. Uzasadnienie Anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu „Czerwienica prawdziwa; ICD-10: D.45” oraz „Trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna); ICD-10 D.47.3”. W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
niestandardowej: „anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami”		niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii. Leczenie anagrelidem jest zalecane szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika. Różnice w bezpieczeństwie stosowania obu preparatów w odniesieniu do innych klas narządów lub ich układów nie są już tak ewidentne. Zwraca uwagę także fakt, że po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. W wielu aspektach działań niepożądanych oraz oceny skuteczności leczenia pierwszej linii podkreśla się konieczność indywidualnej u każdego chorego oceny przeciwwskazań lub potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem anagrelidu przed rozpoczęciem leczenia. Zasadność stosowania anagrelidu może i powinna podlegać także nadzorowi oraz kontroli po linii merytorycznej (konsultant krajowy i konsultanci wojewódzcy w dziedzinie hematologii). Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu, co ze względu na jego cenę mogłoby spowodować ograniczenie dostępności tej technologii dla większości pacjentów, u których zaistniałyby tego typu wskazania. Zwrócono na to uwagę w opinii eksperckiej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z NFZ terapię anagrelidem zastosowano w roku 2012 u 35 chorych we wskazaniu D.45 oraz u 18 chorych we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Dane z pierwszych 7 miesięcy 2013 wskazują na nieznaczną tendencję wzrostową w tym zakresie, przede wszystkim we wskazaniu D.47 z rozszerzeniami. Są to liczby kilkakrotnie niższe od liczb określonych szacunkowo w opinii eksperckiej i w ich kontekście należy oceniać potencjalne koszty stosowanej technologii.
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej	Rekomendacja nr 142/2013 z dnia 14 października 2013 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami i D.47 z rozszerzeniami realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami i D.47 z rozszerzeniami. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne agencji HTA oraz międzynarodowych organizacji działających w ochronie zdrowia w większości rekomendują stosowanie anagrelidu we wnioskowanym zakresie wskazań. W dostępnych opracowaniach zwraca się uwagę na większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych niezwiązanych z zakrzepami po stosowaniu anagrelidu w porównaniu ze stosowaniem hydroksymocznika, natomiast po stosowaniu hydroksymocznika w porównaniu z anagrelidem większe jest ryzyko wystąpienia niedokrwistości, krwawień z nosa, leukopenii oraz infekcji wirusowych. Pacjenci, u których leczenie anagrelidem jest uzasadnione, nie powinni być pozbawieni możliwości refundacji kosztów zastosowania tego preparatu. Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że anagrelid stosowany jest głównie we wskazaniu czerwienica prawdziwa (ICD-10: D.45) oraz trombocytopenia samoistna (nadpłytkowość samoistna, ICD-10 D.47.3). W większości rekomendacji oraz na podstawie badań o charakterze obserwacyjnym zaleca się anagrelid, jako drugą linię leczenia cytoredukcyjnego w przypadkach niepowodzenia leczenia hydroksymocznikiem lub złej tolerancji preparatów stosowanej w pierwszej linii i szczególnie u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Docelowo zasadne wydaje się umieszczenie leku w ocenianych wskazaniach w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.
Stanowisko Rady Przejrzystości w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 239/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Anagrelid we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1)”. Uzasadnienie Nie odnaleziono przekonujących danych w badaniach klinicznych dotyczących wyników leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1). Nie znaleziono również rekomendacji w zakresie finansowania anagrelidu ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego	Rekomendacja nr 161/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.1 (przewlekła białaczka szpikowa), rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe są niskiej jakości i na ich podstawie nie można

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
obejmującego podanie anagrelidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.1 , rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej		wnioskować o skuteczności anagrelidu w ocenianym wskazaniu. Brak jest randomizowanych badań klinicznych i przeglądów systematycznych, a także rekomendacji refundacyjnych z innych krajów dla stosowania anagrelidu we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 20.05.2014 r.)

2.4.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 11. Zestawienie interwencji podlegającej wcześniejszej ocenie w AOTM, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2014 w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 , realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Opinia Rady Przejrzystości nr 104/2014 z dnia 28 marca 2014 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Uzasadnienie Nie znaleziono przekonujących dowodów naukowych dokumentujących skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1 Warto podkreślić, że do chwili obecnej dąży się w międzynarodowej systematyce ICD-10 do sprecyzowania grupy wskazań przypisanych powyższemu kodowi. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka wiążąc się jednocześnie ze znaczącymi i częstymi efektami niepożądanymi. Warto jest podkreślić, że w roku 2013 do płaтника publicznego wpłynął ty ko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego zdystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów. Stanowi to o praktycznej weryfikacji klinicznej zasadności stosowania tej technologii wobec dostępności akceptowanych komparatorów.
Rekomendacja nr 92/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szp ku), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	Rekomendacja nr 92/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szp ku). Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1 (przewlekła choroba układu wytwórczego szp ku), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Nie odnaleziono przekonujących dowodów naukowe wskazujących na skuteczność działania lenalidomidu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu D47.1. W odnalezionych publikacjach grupy pacjentów leczonych lenalidomidem są niejednorodne, także ze wskazaniami wykraczającymi formalnie poza kod D47.1. Leczenie jest prowadzone z reguły w terapii skojarzonej z prednizonem, a skuteczność takiej terapii nie jest wysoka oraz wiąże się ze znaczącymi i częstymi działaniami niepożądanymi. W roku 2013 do płaтника publicznego wpłynął tylko 1 wniosek o refundację terapii lenalidomidem we wskazaniach objętych kodem D47.1. Nie otrzymano żadnych opinii ekspertów w tej sprawie, co jest wyrazem dodatkowego zdystansowania się do wnioskowanej technologii ze strony środowiska specjalistów.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 255/2013 w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 255/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kod ICD-10: D47 w zakresie podkategorii D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9, natomiast uważa za niezasadne usunięcie tego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie podkategorii D47.1 i D47.3. Uzasadnienie Kategoria międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10 oznaczona kodem D47 jest

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kod ICD-10: D47		niejednolitym zbiorem różnego rodzaju bardzo rzadko występujących chorób onkohematologicznych, dla których nie ma ogólnie akceptowanych sposobów leczenia. W ramach kategorii D47 wyróżnia się 6 podkategorii. Dla chorób zaliczanych do czterech z nich (D47.0, D47.2, D47.7 i D.47.9) nie znaleziono w piśmiennictwie medycznym żadnych przesłanek wskazujących na możliwą skuteczność imatynibu. W przypadku chorób zaliczanych do pozostałych dwóch podkategorii (D47.1 i D47.3) dane świadczące o skuteczności imatynibu są co prawda nieliczne i niezbyt wiarygodne - ale w tych chorobach nie są zalecane żadne terapie alternatywne.
Rekomendacja nr 172/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: D47 , rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej	Rekomendacja nr 172/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D47 w zakresie podkategorii D47.0, D47.2 i D47.9. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D47 w zakresie podkategorii D47.1, D47.3. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii imatynibem w rozpoznaniach D47.0, D47.2 i D47.9 jest niezasadne z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na możliwą skuteczność tego rodzaju terapii. W przypadku chorób zaliczanych do kodów D47.1 i D47.3, dostępne dane świadczące o skuteczności imatynibu są nieliczne, a ich jakość jest słaba, gdyż oparte są na opisach pojedynczych przypadków, jednakże w tych wskazaniach nie są zalecane żadne terapie alternatywne.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2014 w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D47.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego deferazyroks, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opubl kowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka. Uzasadnienie Brak jest przekonujących wyników potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu. Streszczenia doniesień konferencyjnych wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach i publikacji w postaci regularnych artykułów. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach. Obecnie istnieje jednak potrzeba pozostawienia tego leku w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dostępnego dla chorych z nadmiarem żelaza w organizmie w przebiegu omawianej choroby, do czasu wprowadzenia programu „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi (ICD-10: D56, D57, D61, D64, D55, D46, D47.1, Z94.8)”
Rekomendacja nr 40/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych obejmującego podanie deferazyroksu we wskazaniach: przewlekła choroba mieloproliferacyjna (ICD-10: D47.1), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	Rekomendacja nr 40/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie deferazyroksu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D47.1. Brak jest przekonujących wyników badań potwierdzających skuteczność deferazyroksu w omawianym wskazaniu. Aktualnie dostępne wyniki badań zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i wymagają one potwierdzenia w dalszych badaniach oraz publikacjach pełnotekstowych. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania deferazyroksu nie uwzględniają populacji pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną. Należy jednak zauważyć, iż pacjenci z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną, a w szczególności z pierwotną mielofibrozą, wymagają niekiedy transfuzji krwi. W wyniku przewlekłych transfuzji krwi może rozwinąć się hemochromatoza wtórna, będąca wskazaniem rozpoczęcia terapii chelatującej deferazyroksem. Odnaleziono rekomendacje kliniczne i refundacyjne odnoszą się pozytywnie do stosowania deferazyroksu w II bądź III linii leczenia pacjentów z hemochromatozą wtórną. Dlatego też, istnieje potrzeba pozostawienia leku w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dostępnego dla chorych z nadmiarem żelaza w organizmie w przebiegu omawianej choroby, do czasu objęcia finansowaniem ze środków publicznych pozytywnie zarekomendowanego przez

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		Agencję programu „Leczenie doustne nadmiaru żelaza w organizmie u pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi (ICD-10: D56, D57, D61, D64, D55, D46, D47.1, Z94.8)”.

3. Opinie ekspertów

Tabela 12. Opinie polskich ekspertów i własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski	Anagrelid jest drogim lekiem i nie sędzę, że pacjentów będzie stać na finansowanie zakupu.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych [16]-[21] dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań. Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Nie należy go stosować u kobiet w ciąży. W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań, w kierunku wykrycia mielofibrozy.

Tabela 13. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia anagrelidem stosowanego w przedmiotowych wskazaniach

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
McMullin 2005 [16] Wytyczne diagnostyki, rozpoznania oraz leczenia czerwienicy/ erytrocytozy opracowane przez General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology	Anagrelid jest zalecany obok hydroksymocznika jako druga linia leczenia cytoredukcyjnego w czerwienicy prawdziwej u pacjentów w wieku <40 lat. Zalecanym leczeniem pierwszej linii jest interferon. Anagrelid jest zalecany obok hydroksymocznika jako druga linia lenia cytoredukcyjnego w czerwienicy prawdziwej u pacjentów w wieku 40 -75 lat. Zalecanym leczeniem pierwszej linii jest interferon. Ze względu na brak wystarczających dowodów anagrelid nie jest zalecany w leczeniu pacjentek w ciąży.
Nicolaides 2005 [17] Wytyczne rozpoznawania i leczenia pacjentów z trombofilią i zakrzepami żylnymi opracowane przez European Genetics Foundation	Anagrelid jest zalecany jako jedna z opcji (obok hydroksymocznika i interferonu), w leczeniu zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu czerwienicy prawdziwej.
Matthews 2008 [18] Wytyczne leczenia złożonej trombocytozy Ph- opracowane przez Hematology Disease Site Group	W przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań do zastosowania hydroksymocznika (HU), można zastosować jako leczenie cytoredukcyjne anagrelid lub interferon. Istnieją dowody wskazujące na wyższą skuteczność HU w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej.
Harrison 2010 [19] Wytyczne diagnostyki i leczenia dorosłych oraz dzieci z trombocytozą opracowane przez British Committee for Standards in Haematology	<u>Leczenie nadpłytkowości samoistnej</u> Anagrelid z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest zalecany jako druga linia terapii pacjentów z nadpłytkowością samoistną (poziom rekomendacji Ib , ocena A). W związku z ryzykiem występowania u pacjentów leczonych anagrelidem mielofibrozy, zalecane jest regularne (co 3 lata) badanie szpiku (poziom rekomendacji Ib , ocena A). W przypadku pacjentów leczonych anagrelidem u których wystąpiła mielofibroza, zalecana jest zmiana leczenia na inną substancję (poziom rekomendacji Ib , ocena A). Ze względu na brak wystarczających dowodów oraz wielkość cząsteczki (pozwalającą na przekroczenie łożyska) anagrelid nie jest zalecany w leczeniu pacjentek w ciąży.
Barbui 2011 [20] Wytyczne leczenia klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych Ph- opracowane przez European LeukemiaNet	<u>Leczenie pierwszej linii nadpłytkowości samoistnej</u> Skuteczność anagrelidu i kwasu acetylosalicylowego porównano w ramach badania randomizowanego z hydroksymocznikiem i ASA. W pierwszej grupie (HU + ASA) wystąpił w porównaniu do grupy leczonych Anagrelidem+ASA, znaczący spadek występowania złożonego punktu końcowego: poważne krwawienia lub zgon z powodów zakrzepowych lub krwotocznych oraz drugorzędowego punktu końcowego: zakrzepicy tętniczej. Szacowane ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie przyjmującej anagrelid wyniosło 16% (95% CI: 12-21), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik - 11% procent (95% CI: 7-14) Anagrelid jest zalecany jako druga linia leczenia u pacjentów z nadpłytkowością samoistną po niepowodzeniu leczenia hydroksymocznikiem ze względu na mniejsze ryzyko (w porównaniu do HU) transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową.
Reilly 2012 [21] Wytyczne diagnostyki i leczenia mielofibrozy przygotowane przez British Committee for Standards In Haematology	Anagrelid powinien być stosowany u pacjentów z mielofibrozą w trakcie leczenia mielosupresyjnego, przy zachowaniu szczególnych środków ostrożności (poziom rekomendacji 2, ocena B)

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 4 rekomendacje [22]-[25]: pozytywna HAS 2005, HAS 2011 [Francja] , negatywna NHS 2005, pozytywna NHS 2005 [Szkocja] z zakresu finansowania ze środków publicznych anagrelidu we wskazaniach określonych kodem ICD-10: D47 z rozszerzeniami.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: Anagrelide.

Data ostatniego wyszukiwania: 20 maj 2014 r.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 4 rekomendacje (pozytywna HAS 2005, HAS 2011 [Francja] , negatywna NHS 2005 [Szkocja], pozytywna NHS 2005 [Szkocja]) z zakresu finansowania ze środków publicznych anagrelidu we wskazaniach ICD 10:D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami.

Rekomendacja refundacyjna HAS 2005 (Francja) zaleca refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. Wysokie ryzyko jest definiowane jako:

- Wiek >60 lat;
- Liczba płytek krwi >1 000 000/ μ l;
- Historia epizodów zakrzepowo-krwotocznych.

Zaproponowany poziom refundacji: 100%.

Rekomendacja została utrzymana w decyzji wydanej w 2011.

Negatywna rekomendacja refundacyjna SMC 2005 (Szkocja) wskazywała na brak efektywności kosztowej anagrelidu we wskazaniu redukcja podwyższonego poziomu płytek krwi u pacjentów „z ryzykiem” w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, którzy nie tolerują obecnej terapii lub u których obecna terapia nie pozwoliła na uzyskanie redukcji płytek krwi do akceptowalnego poziomu. Wnioskodawca odwołał się od tej decyzji. Ponowna ocena refundacyjna była pozytywna i ostateczna rekomendacja zaleca stosowanie anagrelidu w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie substancja czynna Anagrelid, produkt leczniczy Xagrid, jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający Anagrelid jest finansowany w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”, kod ICD-10: D75.2. Cena hurtowa brutto wynosi 1 562,65 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg [26].

Dotychczas (dane dotyczą roku 2012 i 2013) w ramach finansowania chemioterapii niestandardowej NFZ procedował w sprawie anagrelid w liczbie jak poniżej.

Tabela 14. Środki przeznaczone na finansowanie anagrelidu w ramach chemioterapii niestandardowej [13]

Rok	Wskazanie	Nazwa substancji czynnej	Postać	Liczba unikalnych peseli	Liczba wniosków	Liczba zgód na sprowadzenie	Wartość zgód wydanych na refundację (PLN)
2012	ICD 10: D.47	Anagrelid	0,5 mg kapsułki twarde	5	19	18	146 809,98
2013 (sty-lip)				10	20	20	145 729,63

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w poszczególnych krajach UE.

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 12 kwietnia 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Z uwagi na kody ICD-10 obejmujące niedoprecyzowane wskazania, przygotowano strategię wyszukiwania informacji dla wskazań zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D47.0, D47.2 i D47.3. W przypadku pozostałych kodów (D47, D47.1, D47.7 i D47.9), przeprowadzono szerokie wyszukiwanie łączące terminy dla wskazania (nowotwory mieloproliferacyjne lub przewlekłe choroby mieloproliferacyjne) i interwencji (anagrelid).

Tabela 15 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
D47.0 – Guzy z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze	
Populacja: pacjenci z guzami z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze	-
Interwencja: anagrelid	-
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnajdywano badań bezpośrednio porównujących anagrelid z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: <ul style="list-style-type: none"> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z <i>follow up</i> umożliwiającymi wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostały badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-
D47.2 – Gammapatia monoklonalna	
Populacja: pacjenci z gammapatią monoklonalną	-
Interwencja: anagrelid	-
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnajdywano badań bezpośrednio porównujących anagrelid z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej.

Opis	Komentarz
<p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), - rekomendacje finansowe, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. <p>Do analizy włączano badania pełnotekstowe.</p>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z <i>follow up</i> umożliwiającymi wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków.</p>
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostały badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-
D47.3 – Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)	
Populacja: pacjenci z czerwienicą prawdziwą	-
Interwencja: anagrelid	-
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnajdywano badań bezpośrednio porównujących anagrelid z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej.
<p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), - rekomendacje finansowe, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. <p>Do analizy włączano badania pełnotekstowe.</p>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z <i>follow up</i> umożliwiającymi wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków.</p>
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostały badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-
D47 – Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	
D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna	
D47.7 – Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	
D47.9 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony	
Populacja: pacjenci z przewlekłymi chorobami mieloproliferacyjnym nie objętymi kodami D47.0, D47.2, D47.3	-
Interwencja: anagrelid	-
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnajdywano badań bezpośrednio porównujących anagrelid z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej.
<p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), - rekomendacje finansowe, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. <p>Do analizy włączano badania pełnotekstowe.</p>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z <i>follow up</i> umożliwiającymi wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków.</p>
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostały badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-

6.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 18 publikacji, spośród których 2 raportowały wyniki badań randomizowanych, a 16 badań obserwacyjnych dotyczących terapii chorób zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D47 z rozszerzeniami za pomocą anagrelidu.

Spośród odnalezionych publikacji, w 11 badaną populację stanowili pacjenci z nadpłytkowością samoistną. W przypadku pozostałych 7 publikacji, analizowana populacja obejmowała pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnym (nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa, przewlekła białaczka szpikowa, inne). W przypadku publikacji obejmujących niejednorodną populację pacjentów, w 3 publikacjach wyniki raportowano osobno dla poszczególnych grup pacjentów. W czterech pozostałych publikacjach wyniki raportowano łącznie dla całej niejednorodnej populacji – z uwagi na przewagę pacjentów z nadpłytkowością samoistną, wyniki tych badań przedstawiono w części dotyczącej nadpłytkowości samoistnej.

6.2.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47)

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47)”

6.2.2. Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0)

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0)”

6.2.3. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7)

Z uwagi na brak możliwości jednoznacznego zdefiniowania wskazań kwalifikujących się do kodów ICD-10: D47.1 i D47.7, przeprowadzono wspólną analizę dla wskazań wyszczególnionych ww. kodami ICD-10.

Do analizy włączono cząstkowe wyniki pochodzące z dwóch publikacji raportujących wyniki stosowania anagrelidu w przewlekłych chorobach mieloproliferacyjnych [38], [39] w ramach których przeprowadzono rozdzielną analizę wyników dla populacji pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, przewlekłej białaczki szpikowej oraz pozostałych chorób mieloproliferacyjnych.

W ramach analizy dla wskazań określonych kodami ICD-10: D47.1 i D47.7, przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów obejmującej inne choroby mieloproliferacyjne (nie obejmujące nadpłytkowości samoistnej).

6.2.4. Gammapatia monoklonalna (D47.2)

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Gammapatia monoklonalna (D47.2)”.

6.2.5. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Do analizy klinicznej włączono 14 publikacji, z czego 11 obejmowało populację pacjentów z nadpłytkowością samoistną [27]-[37], natomiast 3 pozostałe mieszaną populację pacjentów w których większość stanowili pacjenci z nadpłytkowością samoistną [38]-[40]. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane dla pacjentów z nadpłytkowością samoistną pochodzące z badań obejmujących niejednorodną populację pacjentów [41]-[43].

Dwa spośród włączonych do analizy badań [27], [28] było badaniami wysokiej wiarygodności (badania randomizowane). Pozostałe badania charakteryzowały się niższą wiarygodnością (badania obserwacyjne, retrospektywne, studia przypadku/ów).

6.2.6. Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazania „Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)”

Zgodnie z podręcznikiem klasyfikacji ICD-10, kod z rozszerzeniem „9” jest wykorzystywany do klasyfikacji schorzenia z danej grupy, którego nie udało się wystarczająco precyzyjnie zdiagnozować i tym samym postawić definitywnej diagnozy.

6.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.3.1. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7)

Fruchtman 2005 [38]

Retrospektywna analiza wielośrodkowego, międzynarodowego badania otwartego 3 660 pacjentów cierpiących na zaburzenia mieloproliferacyjne leczonych za pomocą anagrelidu. U 81% pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Dawka leku była dostosowywana indywidualnie w celu osiągnięcia poziomu płytek krwi $<600\ 000/\mu\text{l}$ lub obniżenia poziomu o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (definicja całkowitej odpowiedzi na leczenie). Spośród 3 660 pacjentów, u 2 251 pacjentów zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną, u 462 czerwienicę prawdziwą, u 521 przewlekłą białaczkę limfatyczną, a u pozostałych 426 pacjentów - inne zaburzenia mieloproliferacyjne. Analizę skuteczności przeprowadzono w podziale na grupy obejmujące pacjentów z diagnozą nadpłytkowości samoistnej i diagnozą inną niż nadpłytkowość samoistna (czerwienica prawdziwa, przewlekła białaczka szpikowa, inne nowotwory mieloproliferacyjne).

Analizę danych przeprowadzono w podziale na dwie grupy: „Safety Population”, która obejmowała wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane po wstępnej ocenie ich stanu, oraz w podgrupie pacjentów „Efficacy Evaluable”, obejmującej pacjentów z grupy „Safety Population”, dla których były dostępne dowody rozpoczęcia terapii anagrelidem i u których bazy (oznaczany w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem terapii) poziom płytek krwi był wyższy niż $650 \times 10^9/\text{l}$.

Liczebność podgrupy „Efficacy Evaluable” (EE) dla populacji pacjentów z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym wyniosła 684 pacjentów (208 z czerwienicą prawdziwą, 274 z przewlekłą białaczką szpikową oraz 202 z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym).

W grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy „inne MPD” (podgrupa EE), odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi wyniósł 60,2% (412/684) (95%CI: 56,6; 63,9). Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 12,4% pacjentów.

Po pierwszym miesiącu leczenia, średnia liczba płytek uległa redukcji o 38% względem wartości wyjściowej. Po 3 miesiącach terapii, pacjenci przyjmujący anagrelid uzyskali średnią redukcję płytek krwi o 50%. Średni czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł w tej grupie pacjentów 73 dni (zakres 28-725; 95% CI: 69-81).

Petitt 1997 [39]

Badanie obserwacyjne 942 pacjentów z trombocytozą (546 z PT, 113, z PV, 179 z PBSz, 108 z innymi zaburzeniami liczby płytek krwi), leczonych za pomocą anagrelidu. Czas trwania leczenia wynosił co najmniej 4 lata, średni wiek pacjenta 58 lat (10-94), średnia ilość płytek krwi przed leczeniem $1\ 131\ 600/\mu\text{l}$. U 2/3 pacjentów przed podaniem anagrelidu stosowano inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. W grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy „Inne choroby mieloproliferacyjne” (n=108), odpowiedź całkowitą uzyskano u 79 (73%), a odpowiedź częściową u 11 (10%) pacjentów. Spadek liczby płytek krwi następował w trakcie 1 tygodnia leczenia anagrelidem, dawka początkowa wynosiła 2-4 mg/dzień (w zależności od nasilenia objawów), natomiast dawka podtrzymująca wynosiła 2-2,4 mg/dzień.

6.3.2. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Badania randomizowane [27],[28].

Tabela 16. Włączone badania randomizowane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Harrison 2005 [27] MRC UK, Leukemia Research Fund	Wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte badanie randomizowane w układzie równoległym	Anagrelid (od 0,5 mg 2x dziennie*) + kwas acetylosalicylowy (75 mg) vs. Hydroksymocznik (od 0,5-1,0 g dziennie*) + kwas acetylosalicylowy (75 mg)	Pacjenci z nadpłytkowością samoistną i podwyższonym ryzykiem incydentów naczyniowych, ANA+ASA – 405 pacjentów HU+ASA – 404 pacjentów	<u>Pierwszorzędowy (złożony punkt końcowy):</u> Czas od randomizacji do zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku <u>Drugorzędowe:</u> czas do pierwszego tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub pierwszego poważnego krwotoku; czas do zgonu; częstość transformacji do mielof brozy, ostrej białaczki szp kowej, mielodysplazji i czerwienicy prawdziwej bezpieczeństwo stosowania
Gisslinger 2013 [28]	Wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte badanie randomizowane w układzie równoległym Badanie z hipotezą badawczą non-inferiority	Anagrelid (od 0,5 mg 2x dziennie**) vs. Hydroksymocznik (od 1500 mg dziennie**)	Dorośli pacjenci z nadpłytkowością samoistną zdiagnozowaną wg kryteriów WHO ANA – 122 pacjentów HU – 137 pacjentów	Poważna zakrzepica tętnicza: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, obwodowa choroba tętnicza, inna zakrzepica tętnicza Poważna zakrzepica żylna: zakrzepica biodrowo-udowa, zatorowość płucna, zakrzepica żył trzewnych, inne poważne incydenty żyłne Lżejsze incydenty tętnicze: przemijające napady niedokrwienne, dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, napady uogólnione, erytromegalia, objawy oczne, inne zaburzenia obwodowego m krążenia tętniczego, pozostałe lżejsze incydenty tętnicze (np. szumy, zawroty głowy) Lżejsze incydenty żyłne: powierzchowne zakrzepowe zapalenie żył, inne lżejsze incydenty żyłne Poważne przypadki krwawień: spadek poziomu hemoglobiny >1 g/dl lub wymóg transfuzji erytrocytów Lżejsze przypadki krwawień: brak wymogu transfuzji erytrocytów i spadek poziomu hemoglobiny <1 g/dl
* -dawkowanie było dostosowywane w celu utrzymania liczby płytek poniżej poziomu 400 000/cm ³ ** - dawkowanie było dostosowywane w celu utrzymania liczby płytek do na poziomie normalnym ($\leq 450 \times 10^9/l$) lub zbliżonym do normalnego ($>450 \times 10^9/l$ do $600 \times 10^9/l$)				

Harrison 2005 [27]

W międzynarodowym (Wielka Brytania, Kanada, Australia), wieloośrodkowym, otwartym i randomizowanym badaniu o akronimie MRC PT1 trwającym od 20 sierpnia 1997 do 15 sierpnia 2002 porównywano stosowanie anagrelidu z hydroksymocznikiem u pacjentów z nadpłytkowością samoistną i podwyższonym ryzykiem incydentów naczyniowych (w oparciu o wiek, liczbę płytek lub naczyniowo-sercowe czynniki ryzyka).

Pacjentów klasyfikowano do grupy wysokiego ryzyka, gdy spełniali następujące kryteria: wiek co najmniej 60 lat; obecna lub wcześniejsza wartość liczby płytek przekraczająca 1 milion na cm^3 ; historia niedokrwienia, zakrzepicy lub zatoru; krwotok z powodu nadpłytkowości samoistnej, nadciśnienie wymagające terapii oraz cukrzyca wymagająca podawania leków hipoglikemicznych.

Do badania zaklasyfikowano 815 pacjentów z czego randomizacji poddano 809 pacjentów. Powodem wykluczenia sześciu pacjentów była zła diagnoza. Z grupy randomizowanych pacjentów, 404 zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej niską dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) i hydroksymocznik, a 405 do grupy przyjmującej niską dawkę ASA i anagrelid. Mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (zakres: 12-72 miesiące). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, utracono tylko 6, z czego u 4 powodem była emigracja.

Pacjenci przydzieleni do grupy hydroksymocznika rozpoczęli terapię od dawki w zakresie 0,5-1,0 g dziennie, a pacjenci w grupie anagrelidu od dawki 0,5 mg dwa razy dziennie. Dawkowanie było dostosowywane w celu utrzymania liczby płytek poniżej poziomu 400 000/ μ l. Terapię uznano za nieskuteczną, gdy pomimo trzymiesięcznej terapii, poziom płytek był wyższy niż 600 000/ μ l. Pacjenci u których terapia okazała się nieskuteczna byli wykluczani z badania. Wszyscy pacjenci przyjmowali ASA w dawce 75 mg/dzień (100 mg w Australii). W przypadku, gdy stosowanie ASA było przeciwwskazane, pacjentom podawano alternatywne leki: dipirydamol (13 pacjentów) i kłopidogrel (4 pacjentów).

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas do pierwszego tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub pierwszego poważnego krwotoku; czas do zgonu; częstość transformacji do mielofibrozy, ostrej białaczki szpikowej, mielodysplazji i czerwienicy prawdziwej.

Kontrola liczby płytek była zbliżona w obu grupach po 9 miesiącach od rozpoczęcia badania. W 3 i 6 miesiącu, w grupie przyjmującej anagrelid, liczba płytek była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy przyjmującej hydroksymocznik ($p < 0,001$ dla obu punktów). Różnica pozostała istotna statystycznie, kiedy analizę ograniczono do pacjentów u których nadpłytkowość samoistną (PT) zdiagnozowano w momencie włączenia do badania, wskazując że nie ma potrzeby zmiany terapii u wcześniej zdiagnozowanych pacjentów z hydroksymocznika na anagrelid. Po trzech miesiącach od rozpoczęcia badania, mediana liczby białych komórek krwi w grupie przyjmującej hydroksymocznik była istotna statystycznie i trwale niższa od tej w grupie przyjmującej anagrelid ($p < 0,001$).

W porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego. (OR=1,57; 95% CI:1,04; 2,37, $p=0,03$). Szacowane ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie przyjmującej anagrelid wyniosło 16% (95% CI:12-21), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik - 11% (95% CI: 7-14) przy medianie obserwacji równej 39 miesięcy. Dokonano również analizy częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach: pacjenci nowozdiagnozowani vs. pacjenci z wcześniejszą diagnozą; wcześniejsza terapia cytoredukcyjna vs. brak wcześniejszej terapii cytoredukcyjnej; wcześniejsza terapia hydroksymocznikiem vs. brak wcześniejszej terapii hydroksymocznikiem. Nie stwierdzono dowodów heterogeniczności wyników terapii w żadnej z analizowanych podgrup.

Analiza predefiniowanych, drugorzędowych, naczyniowych punktów końcowych wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami. W grupie przyjmującej anagrelid stwierdzono ponad dwukrotnie częstsze występowanie zakrzepicy tętniczej w porównaniu do grupy przyjmującej hydroksymocznik (OR=2,16; 95% CI: 1,27-3,69; $p=0,004$). Jednocześnie, w grupie przyjmującej anagrelid, zaobserwowano istotnie większą ilość przemijających napadów niedokrwiennych w porównaniu do grupy przyjmującej hydroksymocznik (14 vs. 1; OR=5,72; 95% CI: 2,08-15,73; $p < 0,001$). Częstości występowania zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej i udaru zakrzepowego były wyższe w grupie przyjmującej anagrelid, jednak nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 17. Wyniki (Harrison 2005)

Punkty końcowe	Hydroksymocznik + kwas acetylosalicylowy (n=404)	Anagrelid + kwas acetylosalicylowy (n=405)	OR (95% CI)	P
Liczba pacjentów				
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Tętniczny lub żylny incydent zakrzepowy lub poważny krwotok lub zgon z powodu zakrzepicy lub krwotoku	36	55	1,57 (1,04-2,37)	0,03
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zakrzepica tętnicza	17	37	2,16 (1,27-3,69)	0,004
zawał mięśnia sercowego	7	13	1,84 (0,76-4,41)	NS
niestabilna dławica piersiowa	2	4	1,94 (0,39-9,63)	NS
udar zakrzepowy	7	9	1,30 (0,49-3,47)	NS
przemijające napady niedokrwienne	1	14	5,72 (2,08-15,73)	<0,001
Inne*	2	0		-
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	14	3	0,27 (0,11-0,71)	0,006

zakrzepica żył głębokich	9	1	0,20 (0,06-0,71)	0,009
zatorowość płucna	5	2	0,43 (0,01-1,87)	NS
zakrzepica żyły wątrobowej	1	0		-
Poważny krwotok	8	22	2,61 (1,27-5,33)	0,008
krwawienie do przewodu pokarmowego	3	13	3,54 (1,33-9,44)	0,01
krwawienie śródczaszkowe	4	1	0,30 (0,05-1,75)	NS
krwawienie z nosa	1	4	3,34 (0,58-19,25)	NS
inne krwawienie**	0	4		-
Zgon	27	31	1,15 (0,69-1,93)	NS
z powodu zakrzepu***	9	11	1,23 (0,51-2,94)	NS
z powodu krwotoku	4	4	1,01 (0,25-4,02)	NS
z przyczyn hematologicznych (transformacja)	4	3	0,77 (0,18-3,39)	NS
inna przyczyna	12	14	1,17 (0,54-2,53)	NS
Transformacja hematologiczna				
Mielofibroza	5	16	2,92 (1,24-6,86)	0,01
Miesiące po przystąpieniu do badania – mediana (zakres)	30 (7-54)	28 (10-52)		
Miesiące po diagnozie – mediana (zakres) [#]	34 (27-104)	45 (12-182)		
Ostra białaczka szpikowa lub mielodysplazja	6	4	0,67 (0,20-2,33)	NS
Miesiące po przystąpieniu do badania – mediana (zakres)	26 (7-46)	43 (8-55)		
Miesiące po diagnozie – mediana (zakres) ^{***}	36 (26-58)	83 (9-150)		
Czerwieńca prawdziwa	1	1	1,00 (0,06-1,60)	NS
* - włączając zator tętnicy kończyn górnych i dolnych ** - włączając krwotok zaotrzewnowy, w osierdziu, w drogach moczowych, w drogach rodnych *** - włączając trzech pacjentów, którzy zmarli nagle, przypuszczalnie z powodów sercowych (1 w grupie hydroksymocznika, 2 w grupie anagrelidu) [#] - nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w czasie trwania choroby przed transformacją (test Wilcoxon rank-sum)				

Gisslinger 2013 [28]

W badaniu trwającym od października 2002 do stycznia 2006, wzięło udział 259 pacjentów zdiagnozowanych w oparciu o kryteria WHO-ET – spośród nich, 122 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 137 hydroksymocznik. Mediana czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia terapii wyniosła 25 dni (zakres 0-3137). Pięciu pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu przed rozpoczęciem terapii, a jeden pacjent został wykluczony po stwierdzeniu translokacji BCR-ABL. Analiza ITT objęła w sumie 253 pacjentów.

Z całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu, 96 zrezygnowało z terapii (49 w grupie anagrelidu i 47 w grupie hydroksymocznika) w trakcie okresu obserwacji wynoszącego do 9 lat. W grupie anagrelidu, 19 pacjentów (15,6%) i 11 pacjentów w grupie hydroksymocznika (8,4%) przerwało badanie przed upływem jednego roku (p=0,08).

Podczas okresu obserwacji terapię przerwało kolejnych 66 pacjentów. Spośród nich, 16 z grupy przyjmującej anagrelid zaczęło przyjmować hydroksymocznik, a 10 pacjentów z grupy przyjmującej hydroksymocznik zaczęło przyjmować anagrelid. Dodatkowe 36 pacjentów (16 w grupie anagrelidu i 20 w grupie hydroksymocznika) przerwało terapię z innych przyczyn (np. żądanie pacjenta, chęć zajścia w ciąży, zmiana adresu lub utrata z badania). Przyczyny rezygnacji z badania u dalszych 27 pacjentów były związane z efektami niepożądanymi (9 w grupie anagrelidu vs. 10 w grupie hydroksymocznika) lub zgonem (3 w grupie anagrelidu vs. 5 w grupie hydroksymocznika). Brak efektywności był przyczyną przerwania badania u 5 pacjentów w grupie anagrelidu i u 2 pacjentów w grupie hydroksymocznika.

Hipoteza non-inferiority dla anagrelidu w stosunku do hydroksymocznika była oceniana w oparciu o kryteria: liczba płytek krwi, poziom hemoglobiny, liczba leukocytów i występowanie incydentów związanych z trombocytemią samoistną (PT) w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.

Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi lekami w odniesieniu do obniżania poziomu płytek podczas wszystkich trzech stopni oceny. Mediana poziomu hemoglobiny obniżyła się nieznacznie w obu

grupach. Mimo to, efekt ten był bardziej widoczny w grupie przyjmującej anagrelid, zaobserwowano jedynie małą różnicę w medianie. W grupie pacjentów przyjmujących anagrelid, liczba leukocytów utrzymywała się na stałym poziomie $9 \times 10^9/l$ podczas całego okresu badania i nie wzrosła, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, liczba leukocytów spadła znacząco po 3 miesiącach terapii i utrzymała się na obniżonym poziomie w trakcie całego okresu badania. W długim okresie obserwacji wynoszącym do 6 lat nie zaobserwowano różnicy pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie liczby płytek, poziomu hemoglobiny i liczby leukocytów w porównaniu do wartości z 12 i 36 miesiąca badania.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie częstości występowania poważnych i łżejszych incydentów związanych z PT: HR=1,19 (95% CI: 0,61-2,30) po 6 miesiącach; HR=1,03 (95% CI: 0,57-1,81) po 12 miesiącach i HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,46) po 36 miesiącach badania. Po 6 latach, w grupie przyjmującej anagrelid, 63,9% pacjentów nadal była wolna od incydentów zakrzepowych lub krwawień związanych z PT w porównaniu do 67,4% pacjentów w grupie przyjmujących hydroksymocznik, ukazując brak różnic pomiędzy analizowanymi grupami HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,50). W analizie incydentów w podziale na poważne i łżejsze, nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami – zarówno dla incydentów poważnych (14 incydentów/3,32% na pacjentorok w grupie anagrelidu vs. 16 incydentów/3,42% na pacjentorok w grupie hydroksymocznika). Nie zaobserwowano również różnic dla łżejszych incydentów: 45 incydentów (10,6% na pacjentorok) w grupie anagrelidu vs. 38 (8,1% na pacjentorok) w grupie hydroksymocznika). Zaobserwowano nieznacznie więcej poważnych (5 vs. 2) i łżejszych (18 vs. 15) incydentów krwawienia w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid. W sumie, u 32 pacjentów zaobserwowano co najmniej jeden incydent krwawienia (4 z nich miało wielokrotne incydenty) – spośród nich, 19 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 13 hydroksymocznik. Spośród 19 pacjentów z incydentami krwawienia przyjmujących anagrelid, 9 przyjmowało dodatkowo ASA, natomiast w grupie hydroksymocznika tylko 3 spośród 13 przyjmowało ASA. Nie zaobserwowano różnic w okresie przeżycia bez nawrotów choroby, gdy kohortę pacjentów analizowano w podziale na JAK2-V617F pozytywnych i JAK2-V617F negatywnych. W grupie pacjentów JAK2-V617F pozytywnych występowanie incydentów zakrzepowych rozkładało się równo pomiędzy analizowane grupy.

Analiza w podgrupach wspiera wnioski odnośnie równoważnej skuteczności anagrelidu w prewencji incydentów związanych z PT u pacjentów z „true-PT”. Do analizy w tej podgrupie włączono tylko pacjentów ponownie zdiagnozowanych z „true-PT”. Hazard ryzyka wyniósł 1,10 (95% CI: 0,64-1,91) przy dolnej granicy znacznie powyżej ustalonego kryterium (HR, 0,404).

Tabela 18. Incydenty związane z nadpłytkowością samoistną w długim okresie obserwacji (Gisslinger 2013)

Punkty końcowe	Hydroksymocznik (n=122)	Anagrelid (n=131)	P
Liczba pacjentów			
Poważne incydenty (suma)	14	16	0,86
Poważne incydenty zakrzepicy tętniczej	7	8	0,90
Chromanie	1	-	
Zawał mięśnia sercowego	3	2	
Obwodowa choroba tętnicza	-	2	
Choroba wieńcowa (wszczepienie pomostów)	1	-	
Niedrożność tętnicy podobojczykowej	-	1	
Udar/incydent naczyniowo-mózgowy	2	2	
Zwężenie tętnicy szyjnej	-	1	
Poważne incydenty zakrzepicy żyłnej	2	6	0,18
Zakrzepica przetoki żyły krezkowej	1	-	
Zakrzepica żyły biodrowo-udowej	1	4	
Zatorowość płucna	-	1	
Zakrzepica kończyn dolnych	-	1	
Poważne incydenty krwawienia	5	2	
Krwawienie z odbytu	1	-	
Krwawienie do mięśnia pośladkowego	1	-	
Poważne przedłużające się lub obfite miesiączki	1	-	
Krwawienia żyłaków przelyku	-	1	

Metrorrhagia	-	1	
Poważne krwawienia po nakłuciu cysty	1	-	
Inne poważne incydenty krwawienia	1	-	
Lżejsze incydenty (suma)	45	38	0,18
Lżejsze incydenty zakrzepicy tętniczej	24	20	0,36
Zaburzenia mikrokrążenia (dyzestezja, mrowienie, parestezja)	9	11	
Inne lżejsze incydenty tętnicze	-	-	
Przemijający atak niedokrwienny, zaburzenia równowagi, zawroty głowy	7	2	
Mrocunki	-	2	
Dławica piersiowa	3	2	
Erytromegalia	3	1	
Niedokrwienie mięśnia sercowego	-	1	
Raynaud	2	1	
Lżejsze incydenty zakrzepicy żyłnej	3	3	0,93
Zakrzepowe zapalenie żył	3	3	
Lżejsze incydenty krwawienia	18	15	0,44
Krwawienie z nosa	7	9	
Hypermenorrhea	2	-	
Krwiaki	1	2	
Krwawienie (pochwa, nos, skóra, szczeliny odbytu, dziąsła)	6	3	
Inne (ognisko krwotoczne, wybroczyny punktowe, krwista plwocina)	2	1	

Badania obserwacyjne

Balduini 1992 [29]

Badanie obserwacyjne 8 pacjentów (5 z PT, 2 z PBSz, 1 z trombocytozą nieokreśloną [IMF]), u 6 pacjentów przed podaniem anagrelidu stosowano inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Średni czas terapii wynosił 26 tygodni (2-89), u 5 pacjentów (3 z PT, 1 z PBSz, 1 z IMF) nastąpił spadek liczby płytek krwi do poziomu <500 000/μl. Średnia ilość spadła do poziomu <400 000/μl.

Besses 2013 (EXELS Study) [30]

Badanie IV fazy 3643 pacjentów wysokiego ryzyka z PT. U 22% zastosowano anagrelid. U 80,6% pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Średnia początkowa dawka anagrelidu wśród pacjentów wcześniej leczonych wynosiła 1 mg/dzień (0,5-6), natomiast 91/433 pacjentów z tej grupy otrzymało dawkę >1,5 mg/dzień. Wśród pacjentów wcześniej nieleczonych średnia dawka początkowa wynosiła 1 mg/dzień (0,5-3), natomiast 17/108 pacjentów z tej grupy otrzymało dawkę >1,5 mg/dzień. Średnia dawka podtrzymująca anagrelidu wynosiła 1,5 mg/dzień (0,5–6,0), natomiast 116/688 (16,9%) pacjentów otrzymywało dawkę >2 mg/dzień. Nie przedstawiono danych na temat skuteczności terapii.

Kiladjian 2013 (EXELS Study) [31]

Badanie IV fazy 3643 pacjentów wysokiego ryzyka z PT. W tej analizie skupiono się na populacji pacjentów w wieku >80 lat, 395 osób. Najczęściej stosowany w leczeniu cytoredukcyjnym był hydroksymocznik (HU) - 82,8%, natomiast anagrelid był stosowany u 8,6% pacjentów. W tej grupie wiekowej pacjenci znacznie częściej zmieniali leczenie z anagrelidu na HU (47%) niż z HU na anagrelid (17%). Średnia liczba płytek krwi w trakcie leczenia wynosiła 430 000/μl. Głównym powodem zmiany terapii z anagrelidu na HU była nietolerancja leczenia/działania niepożądane (34%).

Laguna 2000 [32]

Badanie obserwacyjne 17 pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Średni wiek wynosił 34 lata (21-68), leczenie trwało od 2 do 8 lat. W trakcie leczenia liczba płytek krwi spadła średnio z 980,000/μ do 378,000/μl. U 3 pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do poziomu >600 000/μl po zmniejszeniu dawki anagrelidu.

Mazzucconi 1992 [33]

Badanie obserwacyjne 20 pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Dawka początkowa wynosiła 1 mg/dzień (2 razy 0,5 mg) przez pierwszy tydzień, następnie zwiększano ją o 0,5 mg/dzień co tydzień aż do uzyskania odpowiedzi (odpowiedź całkowita: spadek liczby płytek krwi <500 000/ μ l, odpowiedź częściowa: <600 000/ μ l). Oceniono 19 pacjentów. U 13 (68%) wystąpiła odpowiedź całkowita, u 3 (16%) odpowiedź częściowa. Odpowiedź następowała średnio po 5,2 miesiącach leczenia, średnia dawka anagrelidu wynosiła 2 mg/dzień.

Mazzucconi 2004 [34]

Długookresowe badanie obserwacyjne młodych pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Do badania włączono 39 osób, wyniki otrzymano od 34. Średnia wieku wynosiła 33 lata. Średnia ilość płytek krwi przed leczeniem wynosiła 1 197 000/ μ l. Początkowa dawka anagrelidu wynosiła 0,5 mg/dzień i była zwiększana o 0,5 mg co tydzień aż do uzyskania odpowiedzi (dawka max 3 mg/dzień). Odpowiedź całkowita (spadek liczby płytek krwi > 450 000/ μ l) nastąpił u 15/34 (44%) pacjentów, odpowiedź częściowa (liczba płytek krwi 600 000-450 000/ μ l) nastąpiła u 17/34 (50%) pacjentów. Odpowiedź następowała średnio po 4,2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Najdłuższy okres follow-up wynosi 12,5 roku. U 4 pacjentów wystąpiła anemia, 3 doświadczyło zaburzeń kardiologicznych.

Mills 1999 [35]

Badanie obserwacyjne 17 pacjentów z PT leczonych anagrelidem. Jedną osobę wykluczono z badania z powodu non-compliance. Średni wiek pozostałych pacjentów wynosił 58 lat (14-74). U wszystkich pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Średnia dawka anagrelidu przez pierwsze 3 miesiące leczenia wynosiła 1,9 mg/dzień (1 – 3). W tym czasie liczba płytek krwi spadła średnio z 728,000/ μ l do 425,000/ μ l. U 7 pacjentów nastąpiła całkowita remisja choroby (< 400 000/ μ l), natomiast spadek do poziomu <600 000/ μ l nastąpił u 14 (88%) pacjentów.

Petrides 1998 [36]

Badanie obserwacyjne 48 pacjentów w wieku 19-79 lat cierpiących na PT leczonych anagrelidem. Początkowa liczba płytek krwi wynosiła od 850 000/ μ l to 3 100 000/ μ l. Odpowiedź całkowita (spadek liczby płytek krwi <600 000/ μ l lub <50% wartości początkowej) na leczenie wystąpiła u 42 (87%) pacjentów, odpowiedź częściowa (spadek liczby płytek krwi <20%-50% wartości początkowej) wystąpiła u 6 (13%) pacjentów. U 23 pacjentów liczba płytek krwi po leczeniu wynosiła <450 000/ μ l, u pozostałych >450 000/ μ l. W trakcie leczenia inicjującego stosowano dawkę 2 mg/dzień i co tydzień zwiększano ją o 0,5 mg aż do uzyskania odpowiedzi. W trakcie leczenia podtrzymującego stosowano średnio dawkę 2,5 mg/dzień.

Silverstein 1992 [37]

Badanie obserwacyjne 577 pacjentów cierpiących na trombocytozę (355 z PT, 114 z przewlekłą białaczką szpikową [PBSz], 68 z czerwienicą prawdziwą (PV), 60 z innymi zaburzeniami liczby płytek krwi) leczonych anagrelidem. 504 (87%) pacjentów było wcześniej leczonych innymi substancjami. Średni wiek na początku terapii wynosił 57-66 lat. Ocenie poddano 424 pacjentów. Anagrelid w dawce 2-4 mg/dzień spowodował spadek liczby płytek krwi o 50% wartości początkowej lub <600 000/ μ l na co najmniej 28 dni u 396 z 424 (93%) ocenianych chorych. Obniżenie ilości płytek krwi następowało po 11 dniach terapii anagrelidem. Spadek odnotowano u wszystkich pacjentów. Średnia dawka anagrelidu wynosiła 2.57 mg/dzień (2.52 - 2.88). 95% pacjentów odpowiedziało na dawkę \leq 4 mg/dzień, średni czas trwania terapii wynosił 5,6 miesiąca, w trakcie leczenia podtrzymującego stosowano dawkę 1.7 – 2.8 mg/dzień.

Fruchtman 2005 [38]

Retrospektywna analiza wielośrodkowego, międzynarodowego badania otwartego 3 660 pacjentów cierpiących na zaburzenia mieloproliferacyjne leczonych za pomocą anagrelidu. U 81% pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Dawka leku była dostosowywana indywidualnie w celu osiągnięcia poziomu płytek krwi <600 000/ μ l. 2 251 pacjentów cierpiało na PT, 462 na PV, 947 na PBSz oraz inne zaburzenia mieloproliferacyjne. Ostra białaczka rozwinęła się u 2,1% (47/2 251) pacjentów z PT, 2,8% (13/462) z PV. W trakcie 7 letniego okresu obserwacji anagrelid obniżył do prawidłowych wartości liczbę płytek krwi u 75% analizowanych pacjentów.

Petitt 1997 [39]

Badanie obserwacyjne 942 pacjentów z trombocytozą (546 z PT, 113, z PV, 179 z PBSz, 108 z innymi zaburzeniami liczby płytek krwi), leczonych za pomocą anagrelidu. Czas trwania leczenia wynosił co najmniej 4 lata, średni wiek pacjenta 58 lat (10-94), średnia ilość płytek krwi przed leczeniem 1 131 600/ μ l. U 2/3 pacjentów przed podaniem anagrelidu stosowano inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Odpowiedź całkowita (spadek liczby płytek krwi o 50% wartości początkowej lub <600 000/ μ l) wystąpił u: 76

pacjentów z PV (66%), 398 z PT (73%), 112 z PBSz (63%) oraz 79 (73%) z innymi schorzeniami. Spadek liczby płytek krwi następował w trakcie 1 tygodnia leczenia anagrelidem, dawka początkowa wynosiła 2-4 mg/dzień (w zależności od nasilenia objawów), natomiast dawka podtrzymująca wynosiła 2-2,4 mg/dzień.

Silverstein 1988 [40]

Badanie 2 fazy na 20 pacjentach cierpiących na zaburzenia mieloproliferacyjne. Ilość płytek krwi wynosiła $<900\ 000/\mu\text{l}$. Uczestnikom podawano anagrelid w dawce inicjującej 8 mg/dzień. Odpowiedź hematologiczną opisano jako spadek ilości płytek $<50\%$ wartości początkowej. Na leczenie nie odpowiedziało 2 pacjentów z nadpłytkowością samoistną (11%, 2 z 17). Przed leczeniem średnia liczba płytek krwi wynosiła $1.381 \times 10^6/\mu\text{l}$ (od $947\,000/\mu\text{l}$ do $2.8 \times 10^6/\mu\text{l}$). Początkowo pacjentom podawano 2 mg anagrelidu co 6 godzin, jednak dawka ta okazała się zbyt wysoka i została zredukowana do 1-1,5 mg/6 godzin. Spadek ilości płytek był zauważalny po 5 dniach i uzyskiwano prawidłową wartość po 2 tygodniach terapii. W leczeniu podtrzymującym stosowano Anagrelid w dawce 1-4 mg/dzień.

Birgegard 2004 [41]

Otwarte wieloośrodkowe badanie 2 fazy przeprowadzone przez Swedish Myeloproliferative Disorder Study Group. Do badania włączono 60 pacjentów z trombocytozą spowodowaną chorobami mieloproliferacyjnymi: 42 z PT, 17 z PV i 1 z mielofibrozą. Odpowiedź całkowitą (liczba płytek krwi $<400\ 000/\mu\text{l}$ u pacjentów objawowych oraz $<600\ 000/\mu\text{l}$ u pacjentów asymptotycznych) uzyskano u 67% osób. Częściej na leczenie odpowiadali pacjenci z PT niż PV. Niepowodzenie leczenia wystąpiło u 27% z powodu braku skuteczności tolerowanej dawki anagrelidu lub niewystarczającej odpowiedzi bez efektów niepożądanych. 14 pacjentów zrezygnowało z leczenia przed upływem 2 lat w wyniku występujących działań niepożądanych. Pacjenci i lekarze ocenili swoje zadowolenie z zastosowania anagrelidu w 10 stopniowej skali na 7,6 w 3 miesiącu leczenia oraz >9 w 24 miesiącu terapii. Po 2 latach 50% (30) pacjentów kontynuowało terapię anagrelidem.

Penninga 2004 [42]

Retrospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne zastosowania anagrelidu u 52 pacjentów z przewlekłymi chorobami mieloproliferacyjnymi. Wiek pacjentów wynosił od 20 do 78 lat. Początkowa dawka anagrelidu wynosiła 0,5 mg/dzień, natomiast podczas leczenia podtrzymującego stosowano dawkę 1,7 mg/dzień. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 79% pacjentów (całkowita u 75%, częściowa u 4%). W trakcie leczenia podtrzymującego stosowano średnio dawkę 1,7 mg/dzień (0,5-5) anagrelidu.

Steurer 2004 [43]

Prospektywne badanie obserwacyjne 97 pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu chorób mieloproliferacyjnych. Średnia wieku wynosiła 59 lat (21-80), 79 osób cierpiało na PT 16 na PV i 2 na przewlekłą mielofibrozę idiopatyczną. Początkowa dawka anagrelidu wynosiła 1 mg/dzień (2 dawki), i następnie była dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta. Początkowa średnia ilość płytek krwi wynosiła $743\ 000/\mu\text{l}$ i po 6 miesiącach terapii obniżyła się średnio do $441\ 000/\mu\text{l}$. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych.

6.4. Bezpieczeństwo

ChPL

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z lekiem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działania.

6.4.1. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7)

Fruchtman 2005 [38]

Łącznie zaobserwowano 18 139 zdarzeń niepożądanych u 3 645 pacjentów. Spośród nich, 3 330 (18,4%) zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowaniem anagrelidu, z niższą częstością występowania w grupie pacjentów z diagnozą inną niż nadpłytkowość samoistna (ET) (15,7%) w porównaniu do grupy nadpłytkowości (20,2%). Poważne działania niepożądane raportowano u 961 pacjentów, z czego w grupie ET odsetek wyniósł 20,7%, natomiast u pozostałych pacjentów odsetek ten wyniósł 35,1%.

Przerwanie terapii, na które wpływ miała wysoka śmiertelność z powodu CML, wyniosło: w grupie pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną – 25,8%, a w grupie innych chorób mieloproliferacyjnych – 22,0%. Odsetek transformacji do ostrej białaczki limfatycznej lub zespołów mieloproliferacyjnych wyniósł 21,7% w grupie pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną i 8,2% w grupie pacjentów z innymi chorobami mieloproliferacyjnym.

Petitt 1997 [39]

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały: ból głowy, kołatanie serca, biegunkę oraz zatrzymanie płynów w organizmie. W większości były to działania umiarkowane i przemijające. Z całkowitej liczby uczestników, 13% przerwało terapię z powodu efektów niepożądanych.

Powyższe dane dotyczą całej populacji badania, gdyż nie przedstawiono oddzielnych danych dla poszczególnych grup pacjentów.

6.4.2. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Badania randomizowane

Harrison 2005 [27]

Tabela 19. Wyniki - bezpieczeństwo (Harrison 2005)

Punkty końcowe	Hydroksymocznik + kwas acetylosalicylowy (n=404)	Anagrelid + kwas acetylosalicylowy (n=405)	p
Rezygnacja z terapii			
Liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii	79	148	<0,001
Przyczyna rezygnacji			
Efekty niepożądane	43	88	<0,001
Poważne efekty niepożądane lub zżadenia wykluczające z leczenia	4	22	<0,001
Brak kontroli płytek krwi	15	19	NS
Ciąża lub inne przeciwwskazania	2	8	0,03
Wybór pacjenta	10	5	NS
Inne przyczyny	5	6	NS
Efekty niepożądane			
Niezwiązane z zakrzepami niepożądane efekty sercowo-naczyniowe	27	92	<0,001
Niewydolność serca (w tym ostra niewydolność komorowa)	7	14	NS
Arytmia (trzepotanie i migotanie przedsionków, potrzeba rozrusznika)	4	8	NS
Kołatanie serca (w tym nieregularny puls)	7	63	<0,001
Inne efekty sercowo-naczyniowe niezwiązane z zakrzepami*	12	22	NS
Efekty niepożądane ze strony układu pokarmowego	36	59	0,01
Biegunka	6	18	0,01
Nudności i wymioty	12	16	NS
Wrzody żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka	18	18	NS
Ból brzucha	1	9	0,008
Zespół jelita drażliwego	0	5	-
Choroba zapalna jelita	2	2	NS
Inne efekty niepożądane ze strony układu pokarmowego**	8	18	0,04
Dermatologiczne efekty niepożądane	45	29	0,05
Wysypka	10	15	NS
Wrzody nóg	20	9	0,04
Wrzody błony śluzowej ust	8	1	0,02

Inne dermatologiczne efekty niepożądane	16	7	NS
Efekty hematologiczne (wyłączając transformację)	24	35	NS
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	4	10	NS
Inna anemia	13	22	NS
Trombocytopenia, neutropenia lub obie	8	5	NS
Inne	1	4	NS
Pozostałe efekty niepożądane			
Obrzęk (inny niż sercowy)	5	25	<0,001
Ból głowy	8	51	<0,001
Objawy uogólnione	12	41	<0,001
Cukrzyca	10	3	0,05
Obwodowa choroba naczyniowa	11	11	NS
Mniejsze krwotoki	42	50	NS
Nowotwór inny niż hematologiczny	14	11	NS

Gisslinger 2013 [28]

Efekty niepożądane były równomiernie rozłożone pomiędzy analizowanymi grupami. W sumie zarejestrowano 1053 efekty niepożądane, z czego 68 zaklasyfikowano jako poważne. Wystąpienie efektów niepożądanych prowadzących do przerwania terapii było równomiernie rozłożone pomiędzy analizowanymi grupami (9 w grupie anagrelidu vs. 10 w grupie hydroksymocznika). Jednakże w odniesieniu do dotkniętych narządów, profil bezpieczeństwa leków się różnił. Efekty niepożądane ze strony układu krążenia były istotnie częściej obserwowane w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid; natomiast leukocytopenia (stopnia 1 i 2) oraz łżejsze infekcje (stopnia 1) były istotnie częściej obserwowane w grupie hydroksymocznika. U 2 pacjentów w grupie anagrelidu i 1 pacjenta w grupie hydroksymocznika zaobserwowano rozwój mielofibrozy związanej z PT.

Żaden z 253 pacjentów uczestniczących w badaniu (poza 3 wspomnianymi wyżej), którzy byli poddani terapii przez okres do 9 lat (obejmujący okres całkowitej obserwacji wynoszący 730 pacjentolat), nie spełnił więcej niż 1 kryterium transformacji w mielofibrozę związaną z PT (post-PT myelofibrosis). Nie zaobserwowano transformacji w syndrom mielodysplastyczny lub wtórną białaczkę podczas całego okresu obserwacji.

Tabela 20. Wyniki – profil bezpieczeństwa w odniesieniu do klas organów (Gisslinger 2013)

Manifestacja narządowa	Objawy	Anagrelid	Hydroksymocznik	p
Infekcje i infestacje	Herpes (simplex, labialis, zoster)	1	4	0,37
	Infekcje (wirusowe, objawy grypopodobne)	12	28	0,01
Zaburzenia układu krążenia i limfatycznego	Anemia	11	24	0,04
	Krwawienie z nosa	6	15	0,07
	Leukopenia	1	37	<0,01
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	29	22	0,21
	Układowe zawroty głowy	6	14	0,10
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	7	2	0,09
Zaburzenia sercowe	Nadciśnienie	14	4	0,01
	Kołatanie serca	30	3	<0,01
	Tachykardia	13	3	0,01
Zaburzenia oddychania, piersiowe i śródpiersiowe	Zapalenie oskrzeli	3	8	0,22
Zaburzenia układu trawiennego	Ból brzucha	11	11	1,00
	Biegunka	17	10	0,15
	Inne zaburzenia ukł. Trawiennego	11	14	0,83

Zaburzenia skóry i podskórne	Łysienie	0	5	0,06
	Zaburzenia skóry	7	16	0,12

Badania obserwacyjne

Balduini 1992 [29]

U czterech pacjentów nastąpił spadek poziomu hemoglobiny > 1g/dl. Wartość wróciła do normy po zaprzestaniu leczenia anagrelidem. Oprócz tego występowały: bóle głowy, tachykardia, nudności i biegunka.

Mazzucconi 1992 [33]

Działania niepożądane wystąpiły u 8 (40%) pacjentów: tachykardia (4), zaburzenia gastrologiczne (3). U 6 pacjentów zaprzestano leczenia.

Petrides 1998 [36]

Krótkotrwałe działania niepożądane (bóle głowy, tachykardia, wymioty) wystąpiły u 12 pacjentów. U 8 pacjentów wystąpiły długotrwałe działania niepożądane co doprowadziła do przerwania leczenia u 5 z nich.

Petitt 1997 [39]

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały: ból głowy, kołatanie serca, biegunkę oraz zatrzymanie płynów w organizmie. Większość raportowanych działań niepożądanych były umiarkowane i przemijające. Z całkowitej liczby uczestników, 13% przerwało terapię z powodu efektów niepożądanych.

Powyższe dane dotyczą całej populacji badania, gdyż nie przedstawiono oddzielnych danych dla poszczególnych grup pacjentów.

Silverstein 1988 [40]

Działania niepożądane wystąpiły u 6 pacjentów w trakcie fazy inicjującej leczenia: nudności, wzdęcia i bóle głowy. Ustąpiły one po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego.

Birgegard 2004 [41]

Występujące działania niepożądane obejmowały: palpacje (70%), bóle głowy (52%), nudności (35%), biegunki (33%), zmęczenie (23%) i obrzęki (22%).

Penninga 2004 [42]

42 osoby doświadczyły działań niepożądanych, natomiast przerwanie leczenia było konieczne u 29% pacjentów. Najpowszechniejszym działaniem niepożądany była anemia (50%). Rzadziej występowały bóle głowy, tachykardia, zaburzenia gastrologiczne, zawroty głowy. 2 pacjentów cierpiało na zaburzenia erekcji. 1 pacjent zachorował na ostrą białaczkę.

Kim 2011 [44] (badanie porównawcze, brak informacji o randomizacji; dostępny tylko abstrakt)

Badanie wpływu działań niepożądanych leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu na nerki. Do badania włączono 335 pacjentów (54% z PT, 33,4% z PV, 3,3% z pierwotna mielofibrozą, 0,6% z przewlekłą białaczką neutrofilii i 6,6% z innymi zaburzeniami). 56,7% pacjentów otrzymywało anagrelid, natomiast 43,3% osób leczono z pomocą HU. Średnia wieku grupy leczonej anagrelidem wynosiła 61 lat (19-84) natomiast w drugim ramieniu 57 lat (14-84). W grupie anagrelidu stężenie kreatyniny przed leczeniem wynosiło średnio 0.8 mg/dL (0.5–1.3 mg/Dl) natomiast w drugiej grupie 0.9 mg/dL (0.4–1.3 mg/Dl). Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych anagrelidem wzrósł poziom kreatyniny (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.3]), natomiast w drugiej grupie wzrost zanotowano tylko u 7.6% pacjentów (mediana 1.5 mg/dL [1.4–2.0]). Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaburzeń nerkowych w grupie anagrelidu wynosiło 3.89 [C.I.: 1.94–7.83; (P=0.000)]. Mediana czasu wystąpienia tych działań wynosiła 13,8 (0,2-53,4) miesiąca od rozpoczęcia terapii anagrelidem. Wśród 46 pacjentów leczonych anagrelidem u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła kwasica kanalików nerkowych.

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z stosowaniem anagrelidu obejmowały reakcje ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka, ból brzucha) i sercowo-naczyniowego (nadciśnienie, tachykardia, kołatanie serca) oraz układu wydalniczego (białkomocz, kwasica kanalików nerkowych). Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działania.

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań w kierunku wykrycia mielofibrozy.

7. Analiza ekonomiczna

7.1. Opublikowane analizy ekonomicznej

Odnaleziono jedną publikację [45], w której autorzy prezentują rozważania na temat koszt-efektywności terapii obejmującej podawanie anagrelidu, hydroksymocznika i interferonu-alfa w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Golub 2002 [45]

Autorzy publikacji przeprowadzili inkrementalną analizę kosztów-efektywności (Stany Zjednoczone), porównując stosowanie anagrelidu, hydroksymocznika i interferonu-alfa w terapii nadpłytkowości samoistnej, analizując wpływ na oczekiwaną długość życia. Analizę oparto o założeniu, że przeciętny pacjent to 40-letni mężczyzna z diagnozą nadpłytkowości samoistnej. Założenia kliniczne oparto na danych pochodzących z badań nierandomizowanych, natomiast założenia ekonomiczne na informacjach pochodzących z badań obserwacyjnych. W czasie wykonania analizy nie były dostępne wyniki badań RCT.

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia anagrelidem w porównaniu do terapii hydroksymocznikiem wiązała by się z dodatkowym kosztem wynoszącym ok. 72 tys. dolarów za LYG. Terapia interferonem-alfa okazała się dużo droższa i mniej skuteczna od anagrelidu. Otrzymane wyniki były wrażliwe na oszacowanie związanego ze stosowaniem hydroksymocznika wyższego ryzyka transformacji do białaczki – zakładając redukcję ryzyka z 0,10 do 0,05 w dożywotnim horyzoncie czasowym, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wyniósłby ok. 157 tys. dolarów za LYG.

Tabela 21. Wyniki (Golub 2002) [45]

Schemat terapeutyczny	Koszt (USD)	Różnica kosztów (USD)	Skuteczność (Lata lub Oczekiwany czas życia)	Różnica skuteczności (lata)	Różnica koszt-efektywności (dolary/rok lub zyskane lata życia)
Hydroksymocznik	79 981		20,492		
Anagrelid	132 876	52 895	21,229	0,737	71 737
Interferon-alfa	148 306	15 430	21,183	-0,046	Zdominowany

W opinii autorów, biorąc pod uwagę, iż koszt wielu powszechnie stosowanych interwencji medycznych kształtuje się w zakresie od 50 tys. do 100 tys. dolarów (USD) za LYG oraz ogólnie słaby wynik (poor outcome) związany z ryzykiem wystąpienia białaczki związanej ze stosowaniem hydroksymocznika, anagrelid może być rozważany jako alternatywa terapeutyczna, która jest efektywna klinicznie i akceptowalna kosztowo.

Z uwagi na fakt, że obecnie dostępne są wyniki badań RCT, oszacowania badania Golub 2002 należy interpretować z ostrożnością.

7.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

7.2.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47)

Z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji zdefiniowanej kodem ICD-10: D47, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla analizowanej populacji pacjentów, która w przypadku braku danych skuteczności klinicznej polegać będzie na zestawieniu kosztów anagrelidu.

7.2.2. Guzy z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0)

Z uwagi na brak dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji zdefiniowanej kodem ICD-10: D47.0, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla analizowanej populacji pacjentów, która w przypadku braku danych skuteczności klinicznej polegać będzie na zestawieniu kosztów anagrelidu.

7.2.3. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7)

Z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji zdefiniowanej kodami ICD-10: D47.1 i D47.7, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla analizowanej populacji pacjentów.

7.2.4. Gammapatia monoklonalna (D47.2)

Z uwagi na brak dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji zdefiniowanej kodem ICD-10: D47.2, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla analizowanej populacji pacjentów, która w przypadku braku danych skuteczności klinicznej polegać będzie na zestawieniu kosztów anagrelidu.

7.2.5. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono wysokiej jakości dowody (2 badania randomizowane) oceniające skuteczność stosowania anagrelidu w populacji pacjentów z nadpłytkowością samoistną.

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej włączono dwa badania RCT (Harrison 2005 [27], Gisslinger 2013 [28]). Wyników badań randomizowanych nie poddano metaanalizie ze względu na różnice w schemacie leczenia.

Wyniki badania Harrison 2005 wskazują, iż w porównaniu z hydroksymocznikiem, stosowanie anagrelidu wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia (łącznie): tętniczej lub żyłnej zakrzepicy, poważnego krwotoku lub zgonu z powodu zakrzepicy lub krwotoku (pierwszorzędowy punkt końcowy); zakrzepicy tętniczej; przemijających napadów niedokrwiennych; poważnego krwotoku; krwawienia do przewodu pokarmowego oraz mielofibrozy. Jednocześnie, zaobserwowano statystycznie istotnie niższe ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zakrzepicy żył głębokich w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid w porównaniu do grupy otrzymującej hydroksymocznik. Podkreślić należy, iż pacjenci w tym badaniu przyjmowali dodatkowo kwas acetylosalicylowy.

W drugim włączonym do analizy badaniu randomizowanym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (anagrelid vs. hydroksymocznik) odnośnie częstości występowania poważnych i łżejszych incydentów związanych z przebiegiem nadpłytkowości samoistnej.

Niejednoznaczne wyniki uzyskane w ramach analizy klinicznej nie pozwalają na wnioskowanie dotyczące przewagi pomiędzy analizowanymi interwencjami.

W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę minimalizacji kosztów.

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o anagrelid u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: D47 z rozszerzeniami.

Technika analityczna

Wykonano analizę minimalizacji kosztów i analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla anagrelidu uznano chemioterapię opartą o hydroksymocznik (Hydroxycarbamidum, Hydroxyurea), gdyż jest to lek refundowany na terenie Polski w analizowanym wskazaniu oraz jest rekomendowany w terapii nadpłytkowości samoistnej.

Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy (lek refundowany w ramach chemioterapii, bezpłatny dla chorego).

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 4 tygodnie trwania terapii.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

Terapia pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: D47.3 (nadpłytkowość samoistna), może obejmować różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt podania leku, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

7.2.6. Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7)

Z uwagi na brak dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji zdefiniowanej kodem ICD-10: D47.7, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla analizowanej populacji pacjentów, która w przypadku braku danych skuteczności klinicznej polegać będzie na zestawieniu kosztów anagrelidu.

7.2.7. Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)

Z uwagi na brak dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji zdefiniowanej kodem ICD-10: D47.9, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla analizowanej populacji pacjentów, która w przypadku braku danych skuteczności klinicznej polegać będzie na zestawieniu kosztów anagrelidu.

7.3. Wyniki analizy ekonomicznej

7.3.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47); Guzy z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0); Gammapatia monoklonalna (D47.2); Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla wskazań: Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47); Guzy z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0); Gammapatia monoklonalna (D47.2); Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9).

W związku z brakiem danych o efektywności klinicznej przedstawiono koszty stosowania anagrelidu w 4-tygodniowym okresie terapii.

Tabela 22. Podsumowanie kosztów stosowania anagrelidu w okresie 4 tygodni terapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 4 tygodnie / PLN (min-max)
Anagrelid	2 mg/dobę (0,5-10) (ChPL, Harrison 2005, Gisslinger 2013)	1 750,17 (437,54 – 4 375,42) (Obwieszczenie MZ)

7.3.2. Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7);

7.3.2.1. Analiza kosztów-konsekwencji

Konsekwencje zdrowotne

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z przewlekłą chorobą mieloproliferacyjną przedstawiono na podstawie badań Fruchtmann 2005 i Pettitt 1997, które obejmowały populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem.

Tabela 23 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Wartość
Fruchtmann 2005 (dane dla populacji pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi innymi niż nadpłytkowość samoistna, chyba że zaznaczono inaczej) (n=684)	
Odpowiedź całkowita na leczenie	60,2% (95% CI: 56,6; 63,9) (412/684)
Redukcja średniej ilości płytek krwi względem wartości wyjściowej po pierwszym miesiącu terapii	38%
Okres czasu do uzyskania średniej redukcji ilości płytek krwi o co najmniej 50%	3 miesiące
Średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	73 dni (zakres 28-725) (95% CI: 69; 81)
Odsetek zdarzeń niepożądanych (dla całej badanej populacji)	15,7%
Odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych	35,1%
Pettitt 1997 (n = 108)	
Odpowiedź całkowita na leczenie	73% (n=79)
Odpowiedź częściowa na leczenie	11% (n=10)
Ból głowy (dla całej badanej populacji)	350 (37%)
Kołatanie serca (dla całej badanej populacji)	252 (26%)
Biegunka (dla całej badanej populacji)	241 (25%)
Retencja płynów (dla całej badanej populacji)	206 (22%)

Koszty

Tabela 24. Podsumowanie kosztów stosowania anagrelidu w okresie 4 tygodni terapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 4 tygodnie / PLN (min-max)
Anagrelid	2 mg/dobę (0,5-10) (ChPL, Harrison 2005, Gisslinger 2013)	1 750,17 (437,54 – 4 375,42) (Obwieszczenie MZ)

7.3.3. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

7.3.3.1. Analiza kosztów-konsekwencji

Konsekwencje zdrowotne

Korzyści zdrowotne dla populacji pacjentów z nadpłytkowością samoistną przedstawiono na podstawie badań Harrison 2005 i Gisslinger 2013, które obejmowały populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem.

Przedstawiono wyniki, dla których zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 25. Konsekwencje zdrowotne - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Harrison 2005				
Punkty końcowe	Hydroksymocznik + kwas acetylosalicylowy (n=404)	Anagrelid + kwas acetylosalicylowy (n=405)	OR (95% CI)	p
Liczba pacjentów				
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	14	3	0,27 (0,11-0,71)	0,006
zakrzepica żył głębokich	9	1	0,20 (0,06-0,71)	0,009
Poważny krwotok	8	22	2,61 (1,27-5,33)	0,008

krwawienie do przewodu pokarmowego	3	13	3,54 (1,33-9,44)	0,01
Transformacja hematologiczna				
Mielofibroza	5	16	2,92 (1,24-6,86)	0,01
Punkty końcowe	Hydroksymocznik + kwas acetylosalicylowy (n=404)	Anagrelid + kwas acetylosalicylowy (n=405)	p	
Rezygnacja z terapii				
Liczba pacjentów, która zrezygnowała z terapii	79	148	<0,001	
Przyczyna rezygnacji				
Efekty niepożądane	43	88	<0,001	
Poważne efekty niepożądane lub zdarzenia wykluczające z leczenia	4	22	<0,001	
Ciąża lub inne przeciwwskazania	2	8	0,03	
Efekty niepożądane				
Niezwiązane z zakrzepami niepożądane efekty sercowo-naczyniowe	27	92	<0,001	
Kołatanie serca (w tym nieregularny puls)	7	63	<0,001	
Efekty niepożądane ze strony układu pokarmowego	36	59	0,01	
Biegunka	6	18	0,01	
Ból brzucha	1	9	0,008	
Inne efekty niepożądane ze strony układu pokarmowego**	8	18	0,04	
Dermatologiczne efekty niepożądane	45	29	0,05	
Wrzody nóg	20	9	0,04	
Wrzody błony śluzowej ust	8	1	0,02	
Pozostałe efekty niepożądane				
Obrzęk (inny niż sercowy)	5	25	<0,001	
Ból głowy	8	51	<0,001	
Objawy uogólnione	12	41	<0,001	
Cukrzyca	10	3	0,05	
Gisslinger 2013				
Manifestacja narządowa	Objawy	Anagrelid (n = 122)	Hydroksymocznik (n = 121)	p
Infekcje i infestacje	Infekcje (wirusowe, objawy grypopodobne)	12	28	0,01
Zaburzenia układu krążenia i limfatycznego	Anemia	11	24	0,04
	Leukopenia	1	37	<0,01
Zaburzenia sercowe	Nadciśnienie	14	4	0,01
	Kołatanie serca	30	3	<0,01
	Tachykardia	13	3	0,01

Koszty

Tabela 26. Podsumowanie kosztów stosowania anagrelidu w okresie 4 tygodni terapii - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 4 tygodnie / PLN (min-max)
Hydroksymocznik	1 000 mg/dobę (500 – 1 500) (ChPL, Harrison 2005, Gisslinger 2013)	37,97 (18,99 – 56,96) (Obwieszczenie MZ)
Anagrelid	2 mg/dobę (0,5-5) (ChPL, Harrison 2005, Gisslinger 2013)	1 750,17 (437,54 – 4 375,42)

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 4 tygodnie / PLN (min-max)
		(Obwieszczenie MZ)

7.3.3.2. Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 27. Podsumowanie kosztów różniących na 4 tygodniach terapii - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Schemat chemioterapii	Koszt inkrementalny / PLN (min-max) 4 tygodnie
Hydroksymocznik	-
Anagrelid	1 712,19 (418,56 – 4 318,46)

7.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o anagrelid u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodami ICD-10: D47 (Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych); D47.0 (Guzy z histiocytozów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze); D47.1 (Przewlekła choroba mieloproliferacyjna); D47.2 (Gammopatia monoklonalna); D47.3 (Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)); D47.7 (Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych); D47.9 (Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony). Horyzont czasowy ustalono na 4 tygodnie trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest interwał (wynoszący 4 tygodnie), po którym przeprowadzano ocenę skuteczności terapii anagrelidem we włączonych do analizy klinicznej badaniach.

Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47); Guzy z histiocytozów i komórek tłuszczowych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0); Gammopatia monoklonalna (D47.2); Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)

Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodami ICD-10: D47, D47.0, D47.2 i D47.9. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów stosowania anagrelidu dla danej populacji pacjentów.

Zastosowanie anagrelidu może wiązać się z kosztami terapii wynoszącymi 1 750,17 PLN (437,54 PLN – 4 375,42 PLN) w horyzoncie czasowym równym 4 tygodniom terapii.

Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7);

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodami ICD-10: D47.1 i D47.7. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Stosowanie anagrelidu wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej na leczenie u ok. 60% pacjentów; redukcji średniej wyjściowej ilości płytek krwi u 38% pacjentów, okresie czasu do uzyskania średniej redukcji ilości płytek krwi o co najmniej 50% wynoszącym 3 miesiące; średnim czasie do uzyskania odpowiedzi wynoszącym 73 dni, a także wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 15,7% pacjentów (dla całej analizowanej populacji) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych u 35,1% w grupie pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi innymi niż nadpłytkowość samoistna.

Zastosowanie anagrelidu może wiązać się z kosztami terapii wynoszącymi 1 750,17 PLN (437,54 PLN – 4 375,42 PLN) w horyzoncie czasowym równym 4 tygodniom terapii.

Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Przeprowadzona analiza nie wykazała przewagi opłacalności terapii anagrelidem nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią hydroksymocznikiem, wykonano więc analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie anagrelidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na cztery tygodnie terapii średnio o 1 712,19 PLN (418,56 PLN – 4 318,46 PLN) z perspektywy płatnika publicznego w porównaniu z terapią hydroksymocznikiem.

8. Analiza wpływu na budżet

Produkt leczniczy Thromboreductin (anagrelid, kapsułki, 0,5 mg) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.16. w terapii nadpłytkowości samoistnej.

Wiarygodne oszacowanie populacji, w której anagrelid miałaby być stosowany w ocenianych wskazaniach (kody ICD-10: D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.7 i D47.9), nie jest możliwe inaczej niż na podstawie dotychczasowej praktyki zarejestrowanej przez NFZ albo opinii eksperta. Do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperta ani danych NFZ.

Ze względu na brak szczegółowych danych zestawiono potencjalne roczne koszty stosowania anagrelidu w wskazaniu określonym kodem ICD-10: D47.3 ze środków publicznych w Polsce w oparciu o oszacowanie populacji wskazane przez eksperta w opinii pozyskanej w ramach wcześniejszych ocen Agencji.

8.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania z odnalezionych badań oraz informacji zawartej w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego i w opiniach ekspertów (pozyskanych w poprzednich ocenach).

8.1.1. Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47); Guzy z histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0); Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Gammapatia monoklonalna (D47.2); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7); Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania anagrelidu w populacji pacjentów określonych kodami ICD-10: D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.7 oraz D47.9, przedstawiono koszt terapii przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 28. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania anagrelidu w analizowanych wskazaniach

Wariant	Dawka	Cena za dawkę / PLN	Długość leczenia w roku/dni	Populacja
podstawowy	2,0 mg/dobę	62,51	52 tygodnie (364 dni)	1
maksymalny	5,0 mg/dobę	156,27		

Tabela 29. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Anagrelid	Nadpłytkowość samoistna (ICD-10: D47.3)	podstawowy	22 752,18
		maksymalny	56 880,46

8.1.2. Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w wskazaniu określonym kodem ICD-10: D47.3 ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wartości przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 30. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania anagrelidu w analizowanym wskazaniu

Wariant	Dawka	Cena za dawkę / PLN	Długość leczenia w roku/dni	Populacja
Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)				
podstawowy				400
minimalny	2,0 mg/dobę	62,51	52 tygodnie	300
maksymalny				600

Tabela 31. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
		podstawowy	9 100 873,60
Anagrelid	Nadpłytkowość samoistna (ICD-10: D47.3)	minimalny	6 825 655,20
		maksymalny	13 651 310,40

8.2. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania anagrelidu w populacji pacjentów określonych kodami ICD-10: D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.7 oraz D47.9, przedstawiono koszt terapii przypadający na jednego pacjenta. W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania anagrelidu w ramach chemioterapii opartej o podawanie anagrelidu, koszt terapii jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wiązać się będzie z rocznymi nakładami wynoszącymi 22 752,18 PLN w wariantcie podstawowym (dawkowanie 2,0 mg/dobę) i 56 880,46 PLN w wariantcie maksymalnym (dawkowanie 5,0 mg/dobę).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania anagrelidu w ramach chemioterapii opartej o podawanie anagrelidu w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksymocznik w terapii nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.3) może się wiązać z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 9,1 mln PLN (6,8 mln PLN – 13,6 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

9. Podsumowanie

9.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert wypowiedział się pozytywnie na temat finansowania preparatu anagrelid ze środków publicznych, argumentując iż anagrelid jest lekiem drogim i w związku z tym pacjentów nie będzie stać na finansowanie terapii tym lekiem.

Tabela 32. Przesłanki za finansowaniem wskazane przez ekspertów [13]

Ekspert	Stanowisko
Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD 10: D.47 z rozszerzeniami	
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski	Anagrelid jest droгим lekiem i nie sądzę, że pacjentów będzie stać na finansowanie zakupu

9.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego anagrelid w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: D47 z rozszerzeniami w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W korespondencji z dnia 5 maja 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie anagrelidu w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: D47 (Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych) z rozszerzeniami. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

W korespondencji z dnia 15 maja 2014 roku Minister Zdrowia doprecyzował zlecenie poprzez wskazanie rozszerzeń kodu ICD-10: D47 objętych zleceniem (D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9) oraz zwrócił się z prośbą o wydanie rekomendacji odrębnie dla każdego rozszerzenia kodu D47.

Analiza problemu decyzyjnego wykazała niespójność odnoszącą się do klasyfikacji ICD-10 dla kodu z grupy D47. Zastrzeżenia Agencji odnoszą się do różnic w klasyfikacji pomiędzy najbardziej aktualną, a wcześniejszymi wersjami klasyfikacji ICD-10, które mogą znacząco wpływać na definiowanie pytania badawczego i docelowo – wynik oceny technologii medycznej. Zwrócono się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o wskazanie wersji (rocznika) oraz źródła klasyfikacji ICD-10 wykorzystywanej przez Ministra Zdrowia przy przekazywaniu zleceń do Agencji. Otrzymano odpowiedź Ministra Zdrowia w której doprecyzowano zlecenie odnośnie wersji klasyfikacji ICD-10. Zgodnie z pismem MZ-PLA-460-19199-117/DJ/14, w ramach opracowania uwzględniono klasyfikację dostępną na stronie CSIOZ w wersji 00CD10 v.004, tj. obejmującą nadpłytkowość samoistną (krwotoczną) z włączeniem nadpłytkowości krwotocznej (idiopatycznej).

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego anagrelid oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach (do dnia zakończenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi).

Problem zdrowotny

D47.0 - Guzy histiocyków i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze

Jako mastocytozę określa się grupę bardzo rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tucznych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia, duszność.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF, primary myelofibrosis) zalicza się obecnie do większej grupy schorzeń (wraz z PV oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej JAK2, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na PMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża schorzenia leży prawdopodobnie mutacja innego genu.

Mutacja JAK2 występująca przy PMF, dotyczy komórki wielopotencjalnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplastji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki.

Częstość występowania pierwotnego włóknienia szpiku (PMF) z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań na 100 000 osób. Choroba najczęściej występuje u osób powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa PV lub PT

D47.2 - Gammopatia monoklonalna

O chorobie świadczy występowanie stabilnego stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub rzadziej w moczu z równoczesnym brakiem klinicznych oraz patologicznych objawów szpiczaka plazmocytozowego (MM), makroglobulinemii Waldenstroma (WM), amyloidozy (AL) lub innego schorzenia limfoproliferacyjnego.

Obraz kliniczny typowo bezobjawowy, z rozpoznaniem dokonywanym przypadkowo po stwierdzeniu w rutynowych badaniach kontrolnych podwyższonego OB lub hiperglobulinemii. Brak odchyień od normy w badaniu fizykalnym (znaczących uszkodzeń narządowych), oprócz ewentualnych zmian niezależnych od choroby. Brak objawów choroby oraz nieobecność dodatkowych znamion progresywnej plazmocytozy lub złośliwego procesu limfoproliferacyjnego z linii B-komórkowej.

Średni wiek chorych wynosi 66 lat, zachorowalność zwiększa się z wiekiem. Choroba występuje u 1% populacji >50 rż., u 3% >70 rż., u 5% populacji > 80 rż. Choroba jest stwierdzana częściej w rasie afrokarabskiej niż kaukaskiej.

D47.3 - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Etiologia nie jest znana. Nie stwierdza się związku z promieniowaniem, lekami, środkami chemicznymi ani infekcją wirusową. Nie wszystkie przypadki wykazują klonalność. Klonalne i nieklonalne postacie mogą mieć różny przebieg: zakrzepy są rzadsze w poliklonalnej samoistnej trombocytopenii (PT), podobnie ryzyko transformacji w białaczkę. Płytki w PT są często czynnościowo nieprawidłowe i wykazują zaburzenia agregacji in vitro. Duże wartości płytek ($> 1000 \cdot 10^9/l$) wiążą się z nabytym zespołem von Willebranda, zmniejszenie liczby płytek koryguje nieprawidłowość i zmniejsza liczbę krwotoków.

Obraz kliniczny charakteryzuje się utrzymującą się nadpłytkowością niebędącą ani postacią reaktywną (np. wtórną w stosunku do innej przyczyny), ani spowodowaną innym zespołem mieloproliferacyjnym lub mielodysplastycznym. Jest to rozpoznanie z wykluczenia i choroba może być biologicznie heterogenna

Rzeczywista częstość występowania nie jest znana; chorobę nieznacznie częściej obserwuje się u kobiet, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 60 lat; często pojawia się < 40 rż.; bardzo rzadko < 20 rż

D47.7 - Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych

Brak odrębnych informacji, innych niż przedstawione powyżej.

D47.9 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone

Brak odrębnych informacji, innych niż przedstawione powyżej.

Alternatywne technologie medyczne

W terapii cytoredukcyjnej chorób mieloproliferacyjnych oprócz anagrelidu (ANA) stosuje się hydroksymocznik (HU) oraz interferon.

Skuteczność kliniczna

D47 - Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych *D47.0 - Guzy histiocytozów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze; D47.2 - Gammopatia monoklonalna; D47.9 - Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych, nie określone*

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących efektywności stosowania anagrelidu w populacji pacjentów określonych kodami ICD-10: D47, D47.0, D47.2, D47.9.

D47.1 - Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku; D47.7 - Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu krwiotwórczego, limfatycznego i tkanek pokrewnych

Z uwagi na brak możliwości jednoznacznego zdefiniowania wskazań kwalifikujących się do kodów ICD-10: D47.1 i D47.7, przeprowadzono wspólną analizę dla wskazań wyszczególnionych ww. kodami ICD-10.

Do analizy włączono cząstkowe wyniki dwóch badań nad zastosowaniem anagrelidu w przewlekłych chorobach mieloproliferacyjnych, w ramach których przeprowadzono rozdzielną analizę wyników dla populacji pacjentów z diagnozą czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, przewlekłej białaczki szpikowej oraz pozostałych chorób mieloproliferacyjnych. W ramach analizy dla wskazań określonych kodami ICD-10: D47.1 i D47.7, przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów obejmującej inne choroby mieloproliferacyjne (nie obejmujące nadpłytkowości samoistnej).

Badanie Fruchtman 2005 przedstawia retrospektywną analizę wielośrodkowego, międzynarodowego badania otwartego 3 660 pacjentów cierpiących na zaburzenia mieloproliferacyjne leczonych za pomocą anagrelidu. U 81% pacjentów stosowano wcześniej inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. Dawka leku była dostosowywana indywidualnie w celu osiągnięcia poziomu płytek krwi $< 600 000/\mu l$ lub obniżenia poziomu o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (definicja całkowitej odpowiedzi na leczenie). Spośród 3 660 pacjentów, u 2 251 pacjentów zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną, u 462 czerwienicę prawdziwą, u 521 przewlekłą białaczkę limfatyczną, a u pozostałych 426 pacjentów - inne zaburzenia mieloproliferacyjne. Analizę skuteczności przeprowadzono w podziale na grupy obejmujące pacjentów z diagnozą nadpłytkowości samoistnej i diagnozą inną niż nadpłytkowość samoistna (czerwienica prawdziwa, przewlekła białaczka szpikowa, inne nowotwory mieloproliferacyjne).

Analizę danych przeprowadzono w podziale na dwie grupy: „Safety Population”, która obejmowała wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane po wstępnej ocenie ich stanu, oraz „Efficacy Evaluable”, obejmującej pacjentów z grupy „Safety Population”, dla których były dostępne dowody rozpoczęcia terapii anagrelidem i u których bazowy (oznaczany w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem terapii)

poziom płytek krwi był wyższy niż $650 \times 10^9/l$. Liczebność podgrupy „Efficacy Evaluable” (EE) dla populacji pacjentów z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym wyniosła 684 pacjentów (208 z czerwienicą prawdziwą, 274 z przewlekłą białaczką szpikową oraz 202 z innymi nowotworami mieloproliferacyjnym). W grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy „inne MPD” (podgrupa EE), odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi wyniósł 60,2% (412/684) (95%CI: 56,6; 63,9). Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 12,4% pacjentów.

Po pierwszym miesiącu leczenia, średnia liczba płytek uległa redukcji o 38% względem wartości wyjściowej. Po 3 miesiącach terapii, pacjenci przyjmujący anagrelid uzyskali średnią redukcję płytek krwi o 50%. Średni czas do uzyskania odpowiedzi wyniósł w tej grupie pacjentów 73 dni (zakres 28-725; 95% CI: 69-81).

W badaniu obserwacyjnym Pettitt 1997 udział wzięło 942 pacjentów z trombocytozą (546 z PT, 113, z PV, 179 z CML, 108 z innymi zaburzeniami liczby płytek krwi), leczonych za pomocą anagrelidu. Czas trwania leczenia wynosił co najmniej 4 lata, średni wiek pacjenta 58 lat (10-94), średnia ilość płytek krwi przed leczeniem $1\,131\,600/\mu l$. U 2/3 pacjentów przed podaniem anagrelidu stosowano inne leczenie obniżające liczbę płytek krwi. W grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy „Inne choroby mieloproliferacyjne” (n=108), odpowiedź całkowitą uzyskano u 79 (73%), a odpowiedź częściową u 11 (10%) pacjentów. Spadek liczby płytek krwi następował w trakcie 1 tygodnia leczenia anagrelidem, dawka początkowa wynosiła 2-4 mg/dzień (w zależności od nasilenia objawów), natomiast dawka podtrzymująca wynosiła 2-2,4 mg/dzień.

D47.3 - Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna)

Do analizy klinicznej włączono 14 publikacji, z czego 11 obejmowało populację pacjentów z nadpłytkowością samoistną, natomiast 3 pozostałe mieszaną populację pacjentów w których większość stanowili pacjenci z nadpłytkowością samoistną. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane dla pacjentów z nadpłytkowością samoistną pochodzące z badań obejmujących niejednorodną populację pacjentów.

Dwa spośród włączonych do analizy badań (Harrison 2005, Gissliner 2013) było badaniami wysokiej wiarygodności (badania randomizowane). Pozostałe badania charakteryzowały się niższą wiarygodnością (badania obserwacyjne, retrospektywne, studia przypadku/ów).

Wyniki badań randomizowanych są niejednoznaczne.

W międzynarodowym (Wielka Brytania, Kanada, Australia), wieloośrodkowym, otwartym i randomizowanym badaniu o akronimie MRC PT1 (Harrison 2005), porównywano stosowanie anagrelidu z hydroksymocznikiem u pacjentów z nadpłytkowością samoistną i podwyższonym ryzykiem incydentów naczyniowych (w oparciu o wiek, liczbę płytek lub naczyniowo-sercowe czynniki ryzyka). Randomizacji poddano 809 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy (zakres: 12-72 miesiące). Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu, utracono tylko 6.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był definiowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z powodu zakrzepicy lub krwotoku lub wystąpienia tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub poważnego krwotoku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały oddzielnie: czas do pierwszego tętniczego lub żylnego incydentu zakrzepowego lub pierwszego poważnego krwotoku; czas do zgonu; częstość transformacji do mielofibrozy, ostrej białaczki szpikowej, mielodysplazji i czerwienicy prawdziwej.

W porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących hydroksymocznik, w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego (tzn. niekorzystnych zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych) (OR=1,57; 95% CI:1,04; 2,37, p=0.03). Szacowane ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie przyjmującej anagrelid wyniosło 16% (95% CI:12-21), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących hydroksymocznik - 11% (95% CI: 7-14) przy medianie obserwacji równej 39 miesięcy.

W badaniu Gissliner 2013, wzięło udział 259 pacjentów – spośród nich, 122 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 137 hydroksymocznik. Analiza ITT objęła w sumie 253 pacjentów. Z całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu, 96 zrezygnowało z terapii (49 w grupie anagrelidu i 47 w grupie hydroksymocznika) w trakcie okresu obserwacji wynoszącego do 9 lat. W grupie anagrelidu, 19 pacjentów (15,6%) i 11 pacjentów w grupie hydroksymocznika (8,4%) przerwało badanie przed upływem jednego roku (p=0,08).

Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi lekami w odniesieniu do obniżania poziomu płytek. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie częstości występowania poważnych i łżejszych incydentów związanych z PT: HR=1,19 (95% CI: 0,61-2,30) po 6 miesiącach; HR=1,03 (95% CI: 0,57-1,81) po 12 miesiącach i HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,46) po 36 miesiącach badania. Po 6 latach, w grupie przyjmującej anagrelid, 63,9% pacjentów było wolnych od incydentów zakrzepowych lub krwawień związanych z PT w porównaniu do 67,4% pacjentów w grupie przyjmujących hydroksymocznik; brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami HR=0,92 (95% CI: 0,57-1,50). Zaobserwowano nieznacznie więcej poważnych (5 vs. 2) i łżejszych (18 vs.

15) incydentów krwawienia w grupie pacjentów przyjmujących anagrelid. W sumie, u 32 pacjentów zaobserwowano co najmniej jeden incydent krwawienia (4 z nich miało wielokrotne incydenty) – spośród nich, 19 pacjentów przyjmowało anagrelid, a 13 hydroksymocznik. Spośród 19 pacjentów z incydentami krwawienia przyjmujących anagrelid, 9 przyjmowało dodatkowo ASA, natomiast w grupie hydroksymocznika tylko 3 spośród 13 przyjmowało ASA.

Skuteczność praktyczna

W kilkunastu badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykazano skuteczność anagrelidu (głównie w odniesieniu do redukcji liczby płytek krwi) w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych. Na początku leczenia stosowano anagrelid w dawce 1,5 mg/dzień (0,5-4), natomiast podczas leczenia podtrzymującego 2 mg/dzień (1-4).

Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane związane z lekiem obejmowały ból głowy występujący u około 14% pacjentów, kołatanie serca u około 9% pacjentów, retencję płynów i nudności u około 6% pacjentów oraz biegunkę u 5% pacjentów. Takich reakcji niepożądanych spodziewano się w oparciu o właściwości farmakologiczne anagrelidu (inhibicja PDE III). Stopniowe dostosowywanie dawki może ograniczyć opisywane działania.

Anagrelid nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

W przypadku długotrwałej terapii zaleca się przeprowadzanie dodatkowych okresowych (co 3 lata) badań w kierunku wykrycia mielofibrozy.

W badaniu Kim 2011 sprawdzano wpływ działań niepożądanych dotyczących nerek podczas leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych za pomocą anagrelidu (ANA). Interwencję kontrolną stanowiło leczenie hydroksymocznikiem (HU) lub upuszczanie krwi. Po rozpoczęciu leczenia u 24% pacjentów leczonych ANA wzrósł poziom kreatyniny (mediana 1.5 mg/dl [1.4–2.3]), natomiast w drugiej grupie wzrost zanotowano tylko u 7.6% pacjentów (mediana 1.5 mg/dl [1.4–2.0]). Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaburzeń nerkowych w grupie anagrelidu wynosiło 3.89 [C.I.: 1.94–7.83; (P=0.000)]. Mediana czasu do wystąpienia tych działań wynosiła 13,8 (0,2-53,4) miesięcy od rozpoczęcia terapii anagrelidem. Wśród 46 pacjentów leczonych anagrelidem, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami, u 10 (21,7%) wystąpił średni lub ciężki białkomocz, a u 9 wystąpiła hiperpotasemiczna kwasica kanalików nerkowych.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania anagrelidu w terapii analizowanych wskazań. Jest on wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu cytoredukcyjnym pacjentów cierpiących na trombocytozę w przebiegu różnych chorób mieloproliferacyjnych.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o anagrelid u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodami ICD-10: D47 (Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych); D47.0 (Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze); D47.1 (Przewlekła choroba mieloproliferacyjna); D47.2 (Gammapatia monoklonalna); D47.3 (Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna); D47.7 (Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych); D47.9 (Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony). Horyzont czasowy ustalono na 4 tygodnie trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest interwał (wynoszący 4 tygodnie), po którym przeprowadzano ocenę skuteczności terapii anagrelidem we włączonych do analizy klinicznej badaniach.

Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47); Guzy z histiocytów i komórek tucznych o niepewnym lub nieznanym charakterze (D47.0); Gammapatia monoklonalna (D47.2); Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony (D47.9)

Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodami ICD-10: D47, D47.0, D47.2 i D47.9. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów stosowania anagrelidu dla danej populacji pacjentów.

Zastosowanie anagrelidu może wiązać się z kosztami terapii wynoszącymi 1 750,17 PLN (437,54 PLN – 4 375,42 PLN) w horyzoncie czasowym równym 4 tygodniom terapii.

Przewlekła choroba mieloproliferacyjna (D47.1); Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (D47.7);

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną anagrelidu w populacji określonej kodami ICD-10: D47.1 i D47.7. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji; zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania anagrelidu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Stosowanie anagrelidu wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej na leczenie u ok. 60% pacjentów; redukcji średniej wyjściowej ilości płytek krwi u 38% pacjentów, okresie czasu do uzyskania średniej redukcji ilości płytek krwi o co najmniej 50% wynoszącym 3 miesiące; średnim czasie do uzyskania odpowiedzi wynoszącym 73 dni, a także wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 15,7% pacjentów (dla całej analizowanej populacji) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych u 35,1% w grupie pacjentów z chorobami mieloproliferacyjnymi innymi niż nadpłytkowość samoistna.

Zastosowanie anagrelidu może wiązać się z kosztami terapii wynoszącymi 1 750,17 PLN (437,54 PLN – 4 375,42 PLN) w horyzoncie czasowym równym 4 tygodniom terapii.

Nadpłytkowość samoistna (krwotoczna) (D47.3)

Przeprowadzona analiza nie wykazała przewagi opłacalności terapii anagrelidem nad aktualnie refundowaną i rekomendowaną terapią hydroksymocznikiem, wykonano więc analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie anagrelidu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na cztery tygodnie terapii średnio o 1 712,19 PLN (418,56 PLN – 4 318,46 PLN) z perspektywy płatnika publicznego w porównaniu z terapią hydroksymocznikiem.

Analiza wpływu na budżet

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania anagrelidu w populacji pacjentów określonych kodami ICD-10: D47, D47.0, D47.1, D47.2, D47.7 oraz D47.9, przedstawiono koszt terapii przypadający na jednego pacjenta. W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania anagrelidu w ramach chemioterapii opartej o podawanie anagrelidu, koszt terapii jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wiązać się będzie z rocznymi nakładami wynoszącymi 22 752,18 PLN w wariantcie podstawowym (dawkowanie 2,0 mg/dobę) i 56 880,46 PLN w wariantcie maksymalnym (dawkowanie 5,0 mg/dobę).

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania anagrelidu w ramach chemioterapii opartej o podawanie anagrelidu w porównaniu z dotychczas stosowanym schematem leczenia opartym o hydroksymocznik w terapii nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.3) może się wiązać z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 9,1 mln PLN (6,8 mln PLN – 13,6 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 4 rekomendacje (pozytywna HAS 2005, HAS 2011 [Francja], negatywna NHS 2005 [Szkocja], pozytywna NHS 2005 [Szkocja]) z zakresu finansowania ze środków publicznych anagrelidu we wskazaniach ICD 10:D45 z rozszerzeniami i D47 z rozszerzeniami.

Rekomendacja HAS 2005 (Francja) zaleca refundację preparatu anagrelid u pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne. Wysokie ryzyko jest definiowane jako:

- Wiek >60 lat;
- Liczba płytek krwi >1 000 000/ μ l;
- Historia epizodów zakrzepowo-krwotocznych.

Zaproponowany poziom refundacji: 100%.

Rekomendacja została utrzymana w decyzji wydanej w 2011.

Negatywna rekomendacja refundacyjna SMC 2005 (Szkocja) wskazywała na brak efektywności kosztowej anagrelidu we wskazaniu redukcja podwyższonego poziomu płytek krwi u pacjentów „z ryzykiem” w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, którzy nie tolerują obecnej terapii lub u których obecna terapia nie pozwoliła na uzyskanie redukcji płytek krwi do akceptowalnego poziomu. Wnioskodawca odwołał się od tej decyzji. Ponowna ocena refundacyjna była pozytywna i ostateczna rekomendacja zaleca stosowanie anagrelidu w leczeniu pacjentów wysokiego ryzyka chorych na nadpłytkowość samoistną, u których występuje nietolerancja dotychczasowego leczenia lub jest ono nieskuteczne.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Całkowite nakłady finansowe na refundację anagrelidu w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej, we wskazaniach ICD 10: D45 z rozszerzeniami oraz D47 z rozszerzeniami wyniosły odpowiednio 447 275,75 PLN w 2012 roku i 389 268,88 PLN w okresie sty-lip 2013 roku.

Produkt leczniczy Thromboreductin zawierający anagrelid jest finansowany w ramach programu lekowego B.16. „Leczenie nadpłytkowości samoistnej”. Cena hurtowa brutto wynosi 1 562,65 PLN za opakowanie 100 tabletek 0,5 mg.

10. Piśmiennictwo

- [1] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Version 2008 - <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/en/>, dostęp 22.05.2014
- [2] Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. (2009) The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer*. 115(17):3842-7.
- [3] Tefferi A., Vardiman J.W. (2008) Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 22(1):14-22.
- [4] Wynik wyszukiwania w słowniku MeSH dla hasła "hemorrhagic thrombocythemia", <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=hemorrhagic+thrombocythemia>, dostęp 22.05.2014
- [5] Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych, identyfikator: 00CD10 v.003 <http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?mod=hcdmod&op=listall&id=70>, dostęp 22.05.2014
- [6] Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów, identyfikator: 00CD10 v.004, <http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?mod=hcdmod&op=listall&id=97>, dostęp 22.05.2014
- [7] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Version 2010 - <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en/>, dostęp 22.05.2014
- [8] CUMULATIVE OFFICIAL UPDATES TO ICD-10 http://www.who.int/classifications/icd/updates/Official_WHO_updates_combined_1996_2012_Volume_1.pdf, dostęp 22.05.2014
- [9] Provan D, Singer CRJ, *Hematologia kliniczna*, PZWL 2008;
- [10] M. Krzakowski, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
- [11] Dmoszyńska A, Robak T. *Podstawy Hematologii*, Lublin 2008;
- [12] Dmoszyńska A. *Hematologia, Wielka Interna*. Warszawa 2011;
- [13] Anagrelid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD 10: D.45 z rozszerzeniami, D.47 z rozszerzeniami. AOTM-RK-431-17/2013, Warszawa, październik 2013
- [14] ChPL Xagrid
- [15] ChPL Thromboreductin
- [16] McMullin M.F., et al. (2005) Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis, *Br J Haematol*. Jul;130(2):174-95;
- [17] European Genetics Foundation (2005) Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence, *Int Angiol*. 24(1):1-26;
- [18] Matthews J.H., et al. (2008) The management of malignant thrombocytosis in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disease: guideline recommendations, *Cancer Care Ontario (CCO)*; Jan 15. 30 p. (Evidence-based series; no. 6-9);
- [19] Harrison C.N., et al. (2010) Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis, *British Journal of Haematology* 149(3):352-75;
- [20] Barbui T., et al. (2011) Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet, *J Clin Oncol*. 29(6):761-70;
- [21] Reilly J.T., et al. (2012) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis, *Br J Haematol*. 158(4):453-71;
- [22] HAS 2005;
- [23] HAS 2011;
- [24] NHS 2005 Negatywna;
- [25] NHS 2005 Pozytywna;
- [26] Wyciąg z Obwieszczenia MZ z dnia 23.04.2014 – Anagrelid_strony_657_740
- [27] Harrison C.N., et al., (2005) Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia, *N Engl J Med* 353:33-45;
- [28] Gisslinger H., et al., (2013) Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 121:1720-8;
- [29] Balduini C.L., et al. (1997) Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders. *Haematologica* 77:40-3;
- [30] Besses C., et al., (2013) Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in the EXELS study, *Leukemia Research* 37:162–8;
- [31] Kiladjian J.J., et al. (2013) Efficacy and Safety of Cytoreductive Therapies in Patients with Essential

- Thrombocythaemia Aged >80 Years: An Interim Analysis of the EXELS Study, *Clinical Drug Investigation* 33:55–63
- [32] Laguna M.S., et al. (2000) State-of-the-Art Review : Effectiveness of Anagrelide in the Treatment of Symptomatic Patients with Essential Thrombocythemia, *Clin Appl Thromb Hemost* 6(3):157-61;
- [33] Mazzucconi M.G., et al. (1992) Therapy with Anagrelide in patients affected by essential thrombocythemia: preliminary results, *Haematologica* 77(4):315-7;
- [34] Mazzucconi M.G., et al. (2004) A long-term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide, *Haematologica* 89:1306-1313;
- [35] Mills A.K., et al. (1999) Efficacy, safety and tolerability of anagrelide in the treatment of essential thrombocythaemia., *Aust N Z J Med.* 29(1):29-35;
- [36] Petrides P.E., et al. (1998) Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythaemia: treatment experience in 48 patients in Germany, *European Journal of Haematology* 61(2):71-6.
- [37] Silverstein M.N., et al. (1992) Anagrelide, a therapy for thrombocytopenic states: experience in 577 patients. *Am J Med.* 92(1):69-76;
- [38] Fruchtmann S.M., et al. (2005) Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders, *Leukemia Research* 29:481–91;
- [39] Pettitt R.M., et al. (1997) Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders, *Semin Hematol.* 34(1):51-4;
- [40] Silverstein M.N., et al. (1988) Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis, *N Engl J Med.* 318(20):1292-4;
- [41] Birgegard G., et al. (2004) Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders, *Haematologica* 89:520-527;
- [42] Penninga E., Anagrelide treatment in 52 patients with chronic myeloproliferative diseases, *Clin. Lab. Haem.* 2004, 26, 335–340;
- [43] Steurer M., et al. (2004) Anagrelide for Thrombocytosis in Myeloproliferative Disorders, A Prospective Study to Assess Efficacy and Adverse Event Profile, *Cancer* 101(10):2239-46;
- [44] Kim YK, Renal Adverse Effect of Anagrelide in Patients with Myeloproliferative Neoplasms, *Myeloproliferative Syndromes Online Publication.*
- [45] Golub R., et al. (2002) Cost-Effectiveness Considerations in the Treatment of Essential Thrombocythemia. *Seminars in Oncology*, 29(3 Suppl 10):28-32.

11. Aneks

11.1. Załącznik 1. Wyciąg z obwieszczenia MZ z dnia 23.04.2014

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Busulfanum	Myleran, tabl. powł., 2 mg, 100 tabl. powł., 5909990277926	1101.0, Busulfanum	1105,92	1161,22	D47.1
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	D47.3, D47.7, D47.9
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36		
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml,	1005.0,	199,24	209,2		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	5909990787401	Carboplatinum			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	D47.3, D47.7, D47.9
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31		
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidu m p.o.	72,52	76,15	D47.3, D47.7, D47.9
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidu m inj.	14,58	15,31	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidu m inj.	54,96	57,71	
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76	D47, D47.0, D47.1, D47.3, D47.7,
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,52	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,76	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,76	D47.9
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,52	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,07	D47.3, D47.7, D47.9
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml), 5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,07	
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,07	
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,07	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	9,07	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	18,14	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml,	1014.1,	7,34	7,71		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	5909990851386	Doxorubicinum			
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	4297,32	38,57	
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum		4512,19	
Etoposidum	Etoposid, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 50, mg, 1, fiol., a, 2,5, ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	8,51	D47, D47.0, D47.1, D47.3, D47.7, D47.9
	Etoposid, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 100, mg, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	17,01	
	Etoposid, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 200, mg, 1, fiol., a, 10, ml, 5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	34,02	
	Etoposid, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 400, mg, 1, fiol., a, 20, ml, 5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	68,04	
	Etoposid, Actavis,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81	D47.1
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927	1021.0, Hydroxycarbamidum	86,12	67,81	
Ifosfamidum	Holoxan,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 1, g, 1, fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	D47.3, D47.7, D47.9
	Holoxan,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 2, g, 1, fiol., 5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	
Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m., 1 amp. a 1 ml, 5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	111,13	D47.1
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml, 1 amp. a 1 ml, 5909990861217	1024.1, interferonum alfa	211,68	222,26	
Interferon alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła), 5909990465118	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	52,85	D47.1
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła), 5909990465316	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	100,67	105,7	
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml (+igła), 5909990465415	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	150,99	158,54	
Interferon alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml, 1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki), 5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	D47.1

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858118	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858217	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	
Vinblastinum	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	D47.3, D47.7, D47.9
Vincristinum	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	D47.3, D47.7, D47.9
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	
Vinore binum	Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	612,36	D47.3, D47.7, D47.9
	Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	
	Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	
	Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	612,36	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,92	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	61,24	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18	